Aus der Abteilung für Kieferchirurgie und plastische
Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Steglitz
Leiter: Professor Dr. Dr. R. Stellmach
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie des Fachbereichs Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe von corticoidinduzierten Gaumenspalten bei der Maus

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Rolf Weidner
aus Bad Windsheim
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0012

Aus der Abteilung für Kieferchirurgie und plastische Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Steglitz
Leiter: Professor Dr. Dr. R. Stellmach
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Fachbereichs Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe von corticoidinduzierten Gaumenspalten bei der Maus

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Rolf Weidner
aus Bad Windsheim

Referent: Prof. Dr. Dr. med. Rudolf Stellmach

Korreferent: Prof. Dr. med. Merker

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 01. Juli 1985

meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS:

		Seite
1.	Einleitung	7
2.	Allgemeiner Teil	
2.1	Normale Palatogenese	12
2.2	Entstehung der Gaumenspalten	21
2.3	Induktion von Gaumenspalten	23
2.4	Verhinderung von Gaumenspalten	32
2.4.1	Prophylaxe im Tierexperiment	32
2.4.2	Prophylaxe am Menschen	38
3.	Spezieller Teil	
3.1	Material und Methoden	39
3.2	Statistische Methoden	44
3.3	Untersuchungsbefunde	45
4.	Diskussion	62
5.	Zusammenfassung	72
	Literaturverzeichnis	75

1. Einleitung

Während seiner Entwicklung kann der Embryo von vielen verschiedenen schädlichen Noxen getroffen werden. Die entstehenden Schäden werden als Embryopathien oder kongenitale Mißbildungen bezeichnet. Etwa 2,7 % aller Neugeborenen sind damit behaftet (Mc KEOWN 44-1976).

Nachdem lange Zeit der Klumpfuß zu den häufigsten Mißbildungen zählte, haben inzwischen Spaltbildungen im Kiefer-Gesichtsbereich den ersten Rang in der Häufigkeitsskala eingenommen (stat. Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland 1982). In Europa ist von 500 Neugeborenen ein Kind betroffen.

Die Zahl der mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten geborenen Kinder sinkt in der Reihenfolge Mongoloide - Europide - Negride (KRAUS 46-1970). Das Spektrum dieser Art von Mißbildungen reicht von doppelseitigen vollständigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten über einseitige Spaltbildungen bis hin zur Uvalakerbe.

Die Ursachen kongenitaler Mißbildungen werden einerseits in erblichen, sogenannten endogenen, andererseits in peripheren und exogenen Noxen, sogenannten Teratogenen, gesehen (v. KREYBIG 47-1975). Während der Embryonalphase reagiert die werdende Frucht primär ganz anders als der mütterliche Organismus auf einwirkende Noxen, nämlich mit

Nekrobiose und nicht mit Entzündung (HANHART 35-1967).

Endogene Ursachen für die Entstehung von Mißbildungen liegen im werdenden Leben selbst. Meist sind dabei von der Norm abweichende Erbanlagen Ursache für die Synthese falscher Proteine, die dann Mißbildungen erzeugen (v. KREYBIG 47-1975).

Zu den peripheren Ursachen zählen Fehlleistungen des mütterlichen Stoffwechsels, Nidationsanomalien sowie Krankheiten des mütterlichen Organismus. Exogene Ursachen reichen von physikalischen Agentien wie Röntgenstrahlung über Umweltstoffe wie Farbstoffe, Konservierungsmittel, Insektizide, Herbizide und Fungizide bis hin zu verschiedenen Pharmaka.

Aber auch mechanische Faktoren kommen in einigen Fällen als Ursache von kongenitalen Mißbildungen in Betracht (HINDEN, E. 37-1965/WARKANY, J. 93-1971). Eine der häufigsten erkennbaren Faktoren für eine intrauterine Schädigung ist heute jedoch wahrscheinlich der chronische Alkoholabusus der Mutter (MAJEWSKI etal. 55-1976).

FOGH-ANDERSON (21-1965) hat sich sehr intensiv mit der Frage der Erblichkeit von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beschäftigt. Er kam zu der Überzeugung, daß erbpathologisch zwischen dem Komplex Lippen-, Lippen-Kiefer-, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten einerseits und den isolierten Gaumenspalten

andererseits unterschieden werden muß (Abb. 1).

Schematische Darstellung der beiden Grundkollektive der Spaltbildungen

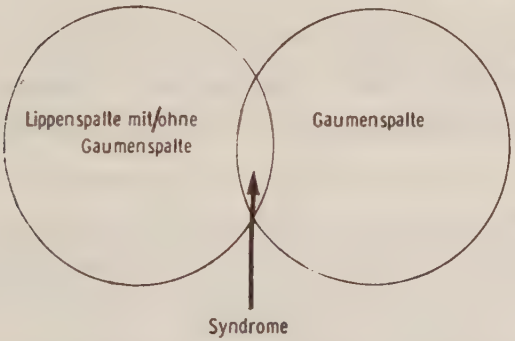

Abb. 1: Schematische Darstellung der beiden Grundkollektive der Spaltbildungen

Die familiäre Häufigkeit von isolierten Gaumenspalten geben GABKA (24-1962) mit 10,9 %, BURIAN (10-1963) mit 20 %, HOPPE (38-1964) mit 11,2 % und FOGH-ANDERSON (21-1965) mit 19% an.

Eine über drei Jahrzehnte durchgeführte Schweizer Studie von HANHART (35-1965) weist ebenso wie die Untersuchungen von FOGH-ANDERSON auf eine unregelmäßige Dominanz eines spezifischen Hauptgens hin, ergibt aber eine wesentlich geringere Erbhäufigkeit als die Erhebungen der dänischen

FOGH-ANDERSON-Studie.

Es finden sich jedoch auch Hinweise auf rezessive Erbgänge (HANHART 35-1965). Auch eine nur latente Anlage für eine Spaltbildung kann vererbt werden, die erst durch exogene Noxen manifestiert wird, sogenannte Polygenie (SCHULZE 90-1982).

Zwillingsuntersuchungen bieten eine gute Möglichkeit, Erblichkeitsverhältnisse zu untersuchen. So handelt es sich bei einem Konkordanzgrad eineiiger und zweieiiger Zwillinge von 2 : 1 um einen dominanten, bei einem Grad von 4 : 1 um einen rezessiven Erbgang. SCHULZE (89-1981) stellte ein Verhältnis von 6,3 : 1 fest. Man bezeichnet dieses Verhältnis als Polygenie (PENROSE 70-1953).

SCHULZE (89-1981) und JÜRGENSEN (42-1967) sprechen von additiver Polygenie mit Schwellenwerteffekt oder einem multifaktoriellen genetischen System. Quantitative Variabilität der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten plus hoher Konkordanzunterschied zwischen EZ und ZZ sind ein Hinweis auf ein multifaktorielles genetisches System. Ebenfalls weisen wechselhaftes Erscheinungsbild der Sippentafeln, häufiges Auftreten von Solitärfällen, zahlreiche Sondertypen - wie Auftreten von Spalten im Rahmen von Syndromen - auf additive Polygenie hin (SCHULZE 89-1981).

Wertvolle Hinweise zu möglichen exogenen Ursachen und

Kenntnissen über die potentiellen Entstehungsmuster konnten durch tierexperimentelle Untersuchungen gewonnen werden. Gaumenspalten konnten auf vielerlei Art erzeugt werden.

Dabei dienten Hormone, Zytostatika, Antihistaminika, Tranquilizer, Antibiotika, Vitamine, Pestizide und Fungizide als chemische, Röntgenstrahlen und Hypoxie als physikalische und Virusinfektionen als biologische Teratogene. Ebenso konnte man Spalten mit Streß und Mangelernährung erzeugen.

Gerade in der heutigen Zeit nehmen Umwelteinflüsse, seien es Umweltbelastungen wie Insektizide etc. oder Streßfaktoren, zu. So stellt sich im Zusammenhang mit der steigenden Spalthäufigkeit die Frage, welche exogenen Faktoren eine Gaumenspaltenentstehung auslösen und ob und wie man diese Faktoren gegebenenfalls beeinflussen kann.

Seit Jahrzehnten ist man bemüht, prophylaktische Maßnahmen gegen die Spaltentstehung zu erforschen. Vielerorts ist dies schon geschehen, doch stehen den empirischen Erfolgen einiger Autoren, welche von nahezu 100 % Erfolg sprechen, fehlende Ergebnisse kontrollierter Studien gegenüber. Am Anfang solcher Beweisführungen steht die tierexperimentelle Untersuchung.

In der vorliegenden Arbeit soll die Möglichkeit einer Pro-

phylaxe an Mäusen mit cortisoninduzierten Gaumenspalten exakt überprüft und daraus sich ergebende statistische Ergebnisse dargelegt werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Normale Palatogenese

Die primäre Mundhöhle unterscheidet sich von der endgültigen, da Nasen- und Mundraum noch nicht voneinander getrennt sind und sie einen einzigen Raum bilden. Dieser Raum wird durch den Gaumen in zwei Kompartimente geteilt, die Nasen- und die definitive Mundhöhle. Die Bildung dieses sekundären Gaumens ist mit sehr komplizierten Vorgängen verbunden, die in den letzten Jahren größtenteils erforscht wurden.

Bei der normalen Palatogenese bildet sich in der späteren Oberkieferregion jederseits ein Gaumenfortsatz aus. Gleichzeitig entsteht in der primären Nasenhöhle das Nasenseptum. Die Gaumenfortsätze sind zunächst vertikal orientiert und ragen in den sulcus alveolingualis. Während bei einer Scheitel-Steißlänge (SSL) von 20 mm Zungengrund und Nasenseptum sich noch berühren, wird bei 30 mm SSL die Zunge

schnell verlagert, die Gaumenplatten werden in horizontale Richtung umgeklappt und berühren sich dann mit ihren freien Rändern.

Dieser Umlagerungsvorgang wird durch Prozesse bedingt, die zur Zeit noch nicht bis ins letzte Detail bekannt sind. Eine Rolle spielt dabei das Wachstum des Unterkiefers, des Mundbodens und der Zunge, Vorgänge in den basalen Gaumenplattenanteilen und die Dorsalflexion des Embryos (Abb. 2).

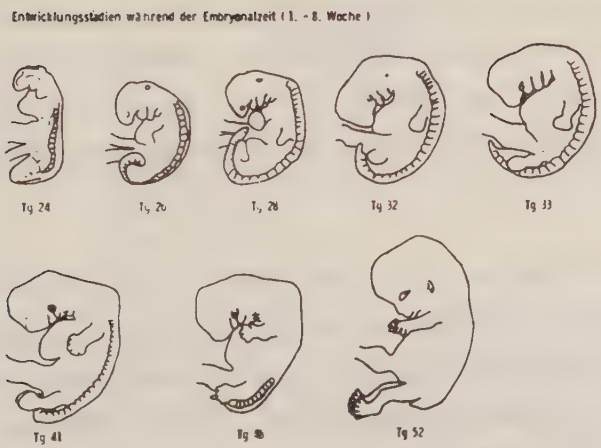

Abb. 2: Embryonale Dorsalflexion

Alle jene Vorgänge spielen sich beim Menschen Anfang bis Mitte der Embryonalphase (25. - 32. Tag), bei der Maus ab

10. - 11. Tag der Gestation ab.

Wie von WALKER und FRASER (92-1956) beschrieben, verläuft die Aufrichtung der Gaumenplatten in zwei Phasen, nämlich Rotation im anterioren Abschnitt und Horizontalisation der medialen Gaumenoberfläche im medialen und posterioren Bereich der Gaumenplatte.

Grundlage für die Auffassung, daß zwei verschiedene Mechanismen ablaufen, ist die Beobachtung unterschiedlicher Dichte mesenchymaler Zellen im anterioren und posterioren Gaumenplattenanteil während der Vor- und Aufrichtungsphase. Zur Zeit der Aufrichtung wird auf beiden Seiten der Gaumenplatte unterschiedlich viel Gewebshyaluronidase gebildet. Somit können die Mukopolysaccharide der einen Seite depolymerisiert werden und dadurch Quellunterschiede entstehen, die einen Biegungs- und Aufrichtungseffekt bewirken (CARSTENS, P.M. 12-1959).

Während der Fusion wird das Epithel drei- bis vierschichtig, die Basalmembran verdickt sich erheblich, und erst nach Verklebung beider Gaumenplattenepithelien verändert sich die Feinstruktur. Die Epithelzone, die die primäre Anheftung der Gaumenplatten ermöglicht, degeneriert nach dem Kontakt mit der Gegenseite und wird primär autolytisch beseitigt. Eine definitive mesenchymale Fusion kann danach eintreten (Abb. 3).

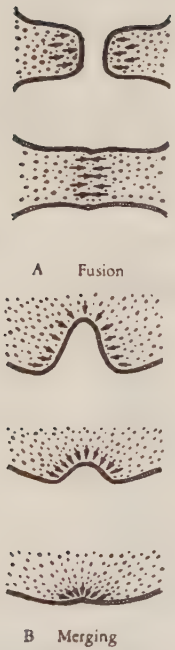

Abb. 3: Schematische Darstellung der Vereinigung der Palatinalprozesse
A: Fusion
B: Verschmelzung

Genügend Platz ist jedoch eine Grundvoraussetzung für die Aufrichtung der Gaumenplatten. Die Zunge muß den Nasenraum verlassen, was mit einer mandibulären Protrusionsbewegung in Zusammenhang gebracht wird, welche als embryonale Progenie bezeichnet wird (Abb. 4).

Wie eng der Zusammenhang zwischen Unterkiefer- und Gaumen-

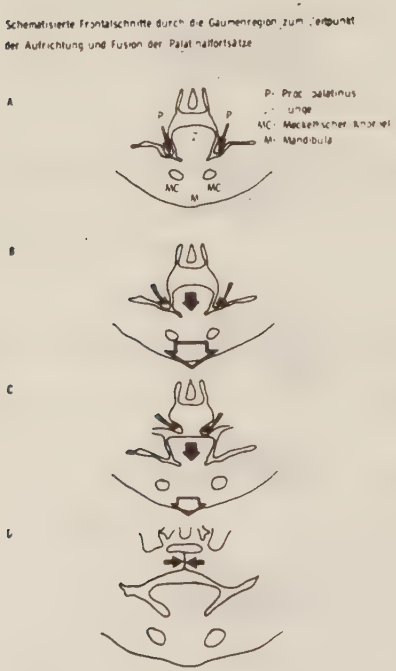

Abb. 4: Schematisierte Frontalschnitte durch die Gaumenregion zum Zeitpunkt der Aufrichtung und Fusion der Palatinalfortsätze

entwicklung ist, wurde tierexperimentell belegt (WESTERMANN 94-1982). Denn erst nach genügendem Wachstum der Mandibula kann die Zunge absinken und vorwärtswandern.

Im Tierexperiment konnten die elektronenmikroskopischen Veränderungen des Gaumenepithels in der Phase der Gaumenentwicklung gezeigt werden (BLUNCK 8-1970). Anfangs findet man ein zweischichtiges Epithel, ein vorwiegend Ribosomen

enthaltendes Zytoplasma und eine gerade sichtbare Basalmembran.

Der epitheliale Kontakt der Gaumenfortsätze ist so stark, daß es nur schwer möglich ist, diesen stabilen Zustand durch Trennung der Gaumenfortsätze aufzuheben (De ANGELIS u. NALBADIAN 3-1968). Ursache dafür scheint das Auftreten eines Oberflächenfilms, des sogenannten Surface Coat, zu sein, der nicht nur dem äußeren Plasmalemm der Epithelzellen aufsitzt, sondern auch intrazellular gelegen ist (AICHINGER u. SCHLOTER 2-1977, GREEN u. PRATT 31-1976, SALLAND 78-1982).

Bei Mäusefeten läßt sich dieser Surface Coat bereits 48 Stunden vor der eigentlichen Fusion darstellen. Kurz vor Beginn der epithelialen Fusion verschwindet er, während bereits zu diesem Zeitpunkt Epitheldegenerationsprozesse beginnen (SHAH u. CHAUDHRY 79-1974).

Darstellen läßt sich die Oberflächenschicht im elektronenmikroskopischen Bild mit Rutheniumrot (MERKER 56-1973). GREENE und PRATT (32-1977) haben herausgefunden, daß es sich vorwiegend um membrangebundene Glykosaminoglykane handelt. Dieser Surface Coat soll von Cortison und Vitamin A beeinflußt werden und so bei der Induktion von Gaumenspalten durch diese Substanzen eine mögliche Rolle spielen (AICHINGER u. SCHLOTER 2-1977).

Mit der Bildung des Surface Coat beginnen Veränderungen in den Epithelzellen, die schließlich zur Destruktion und Autolyse des Epithels führen (SALLAND 78-1982). Autophagische Einschlußkörper im Epithelzytoplasma sollen diese Autolyse bedingen (SOUCHON 82-1976).

FARBMAN (20-1969) spricht von sauren phosphataseaktiven elektronendichten Körpern im Zytoplasma, einer Art Lysosomen, welche die Epitheldegeneration einleiten.

Ähnliche Befunde beschreibt SMILEY (81-1970). Gleichzeitig mit der Autolyse kommt es zum Einreißen der darunterliegenden Basalmembran und zur Anhäufung epithelialer Zellen an den nasalen und oralen Enden der Fusionsnaht (SOUCHON 82-1976). Makrophagen aus dem Mesenchym sollen schließlich den Abbau der Nekroseprodukte übernehmen (CHAUDRY u. SHAH 16-1973).

Die drei Elemente, die den sekundären Gaumen bilden - die zwei lateralen Gaumenplatten und der primäre Gaumen des frontonasalen Prozesses - sind anfänglich weit voneinander entfernt. Die lateralen Gaumenfortsätze liegen zu diesem Zeitpunkt vertikal zu beiden Seiten der Zunge.

In der 8. Woche kommt es dann beim Menschen zu einer Lageveränderung der Gaumenplatten in die Horizontale. Das ist eine Vorstufe ihrer Fusion und der Teilung des Mund- Nasenraumes. Die Lageveränderung verläuft in wenigen Stun-

den. Die Zunge verläßt dabei den Nasenraum zwischen den vertikalen Platten, wobei gleichzeitig eine mandibuläre Protrusionsbewegung abläuft. Der eigentliche Gaumenverschluß vollzieht sich dann von vorn (foramen incisivum) nach dorsal (Abb. 5).

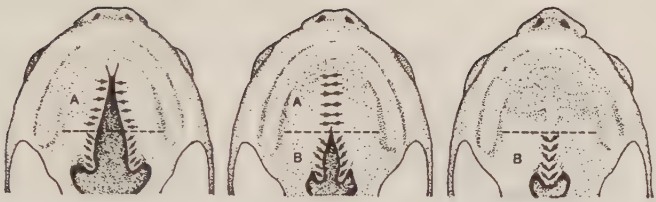

Abb. 5: Schematischer Verschluß des Gaumens von frontal nach dorsal

Der Mechanismus der Horizontalisation der Gaumenplatten, die Adhäsion, die Fusion und das Auftreten einer Oberflächenschicht sind noch nicht bis ins letzte Detail erforscht. Die mesenchymale Vereinigung beginnt erst nach dem Zelltod des verschmolzenen Epithels (SOUCHON 82-1976).

Durch die Fusion der drei palatinalen Teile (primärer Gaumen und horizontale Gaumenfortsätze) entsteht ein flaches, ungewölbtes Dach der Mundhöhle. An der Kontaktstelle aller drei Teile entsteht das Foramen incisivum, gekennzeichnet durch die Papilla incisiva. Die Verbindung der beiden Fortsätze ist gekennzeichnet durch die Sutura palatina media, klinisch durch die Raphe mediana sichtbar (Abb. 6).

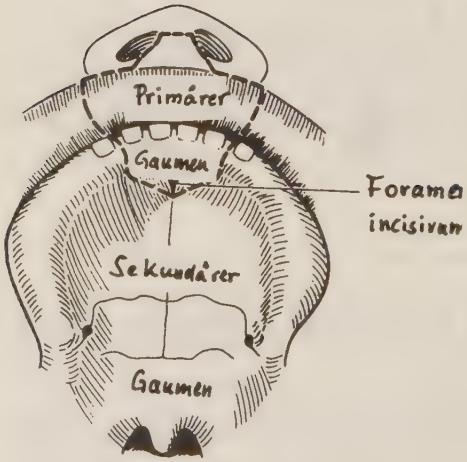

Abb. 6: Morphologie der Gaumenregion

2.2 Entstehung der Gaumenspalten

Unterbleibt die Vereinigung der Gaumenfortsätze, entsteht eine totale, vom Foramen incisivum bis zur Uvula reichende Gaumenspalte.

Grundsätzlich können dazu mehrere Faktoren führen: Proliferationshemmung der Gaumenplatten, Hemmung der Lageveränderung der Gaumenplatten oder Störungen während der Fusion. Beeinflußt werden können diese Vorgänge auf zellulärer oder biochemischer Ebene.

So beeinträchtigen z.B. Vitamin A oder Dexamethason die DNS- bzw. Proteinbiosynthese (NANDA u. ROMEO 61-1978). Außerdem ist bekannt, daß Corticosteroide den Glykogengehalt in den Gaumenplatten verringern (De ANGELIS 4-1969). Zytostatisch wirkende Substanzen können einerseits zur Hemmung der Zelltätigkeit führen, andererseits auch oft einen Zelluntergang verursachen.

Bei der Entstehung isolierter Gaumenspalten bleibt auch in der Regel die Vereinigung mit dem Nasenseptum aus. Falls eine einseitige Verbindung zustande kommt, spricht man von der links- bzw. rechtsseitigen Gaumenspalte.

Da die Vereinigung stets hinter dem Foramen incisivum beginnt und von da nach dorsal fortschreitet, kann es zu einer Fülle von Ausprägungsgraden zwischen vollständigen

isolierten Gaumenspalten und Uvulakerben kommen.

Als Folge eines teratogenen Reizes kann der Surface Coat der Palatinalfortsätze deutliche Veränderungen aufweisen. Dabei können die Schichtdicken so weit reduziert sein, daß in einigen Fällen keine Oberflächenbeschichtungen mehr festzustellen sind. Diese Beobachtungen wurden bei Feten von mit Vitamin A behandelten schwangeren Mäusen gemacht.

Die Palatinalfortsätze und Palatinalepithelien zeigen dabei bis zum Fusionsstadium weder licht- noch elektronenmikroskopische Unterschiede zu Normaltieren (AICHINGER 2-1977). SALLAND (78-1982) beschreibt die Veränderungen des Surface Coat in Form einer perligen Ablösung bereits im Stadium vor der Horizontalisation.

Die Ausbildung des Oberflächenfilms soll deshalb als Ausdruck der Differenzierung des Epithels im Sinne seiner Funktionsfähigkeit anzusehen sein. Da sowohl nach Cortison- als auch nach Vitamin A-Gabe gleiche Veränderungen beobachtet wurden, kann angenommen werden, daß es sich bei der Beeinflussung des Surface Coat um ein generelles Phänomen bei der Entstehung von Gaumenspalten handelt.

Die hemmende Wirkung von Cortison auf die Glykosaminoglykane bei gleichzeitiger Placentagängigkeit geben eine mögliche Erklärung für den Einfluß auf die Oberflächenbeschichtung (SALLAND 78-1982). Bisher sind ähnliche Erklärungen

für Vitamin A in der Literatur noch nicht zu finden.

Ein negativer Einfluß von Cortison auf die Chromosomensätze konnte experimentell bei der Untersuchung des Gaumenepithels im Vergleich zwischen normalen und mit Cortison behandelten Mäusen ausgeschlossen werden (NASJLETI et al. 62-1969).

Die Entstehung der Gaumenspalten wird von Mc NALL (60-1967) unter Berücksichtigung der bisherigen Kenntnisse über die zytologische Entwicklung auf eine Mutation zurückgeführt. Unter bestimmten Voraussetzungen sollen im epithelialen Anteil der Gaumenspalten Enzyme freigesetzt werden, die die elektrischen Spannungen an der Oberfläche der Zelle beeinflussen und damit Veränderungen der Synthese der spezifischen Proteine oder Polysaccharide bedingen.

Es ist denkbar, daß das Fehlen bzw. eine Veränderung des Surface Coat eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Gaumenspalten spielt, da eine normale Fusion und anschließende mesenchymale Verwachsung der Gaumenfortsätze mit diesen Vorgängen in Zusammenhang gebracht werden muß.

2.3 Induktion von Gaumenspalten

Eine Zusammenfassung verschiedene Mißbildungen auslösender Agentien findet man bei PEER et al. (68-1963): Ein Mangel

an Vitamin A, Riboflavin, Folsäure, Panthothensäure, Vitamin B 12, D, E, Thiamin und Biotin, eine Hypervitaminose mit Karotin, Infektionen des mütterlichen Organismus mit Influenza A-, Cholera-, Newcastle-, Röteln- und Toxoplasmoseviren, ein Hormonüberschuß an Androgenen, Östrogenen, Insulin, Cortison, Vasopressin und Adrenalin.

Diese Agentien lösen in Abhängigkeit von der Dosierung teilweise multiple Mißbildungskomplexe im Sinne von Syndromen aus. Dabei können cerebrale Entwicklungsstörungen mit Gesichts- und Extremitätenmißbildungen kombiniert sein.

Für die Ergründung der Ursachen von Gaumenspalten ist es jedoch sinnvoll, Agentien zur Spaltinduktion einzusetzen, die fast ausschließlich Gaumenspalten induzieren, ohne daß ein generalisierter Mißbildungskomplex zu beobachten ist WESTERMANN 95-1982). Ein solches Tiermodell wäre den beim Menschen ebenfalls vorwiegend ohne erkennbare Begleitfehlbildungen auftretenden Spalten recht ähnlich und eignete sich besonders zur Feststellung eines eventuellen Prophylaxeeffekts hinsichtlich der Spaltentstehung.

BAXTER und FRASER (6-1950) erwähnen zum ersten Mal das Glucocorticoid Dexamethason im Zusammenhang mit embryotoxischen Wirkungen. Sie konnten nach Gabe höherer Dosen an schwangeren A/Jax Mäusen eine Gaumenspaltenhäufigkeit der Feten bis 100 % erzielen.

Dexamethason, ein synthetisches Glucocorticoid, ist plazentagängig. Plazenta und Amnionsack stellen lediglich ein quantitatives, nicht selektives Filter das (SPAIN et al. 83-1975). Im Blut werden Glucocorticoide an ein spezifisches Transportprotein (Transcortin) gebunden. Die Transcortinkonzentration ist während der Schwangerschaft erhöht.

Freies Cortison gelangt in das Cytosol und wird dort an einen spezifischen Rezeptor gebunden. Der aktivierte Hormon-Rezeptor-Komplex wird in den Kern aufgenommen und an Chromatin gebunden. Über die RNS-Synthese wird die Proteinsynthese im Zytoplasma beeinflußt.

Dexamethason hemmt die Synthese von sauren Mukopolysacchariden, die - wie oben erwähnt - eine gewisse Rolle bei der Entstehung des sekundären Gaumens spielen. Außerdem vermindert Cortison die Amnionflüssigkeit, verändert die Wasserretention, hemmt die RNA-Synthese und Mitoserate, stabilisiert die lysosomalen Membranen und verursacht Myopathien.

Die Gaumenplattenrotation wird auch in Abwesenheit der Zunge verzögert, so daß eine klare Reduktion der Gaumenplattenbewegung resultiert (FRASER 23-1980). Wodurch die vermehrte Entstehung von Gaumenspalten durch Cortison letztlich bei einigen Labortieren hervorgerufen wird, konnte noch nicht vollständig geklärt werden, obwohl zahlreiche experimentelle Untersuchungen dazu durchgeführt wurden (DOSTAL 19-1979, HACKMANN 34-1972, LOEVY 54-1968).

Die Gegenwart von Corticoiden am fetalen Gaumen bewirkt eine Hemmung der Gaumenplattenproliferation, -umlagerung, -adhäsion und schließlich eine Hemmung des Epitheltodes. Die Hemmung einiger oder aller Prozesse durch Steroide auf molekularer Basis würde abhängig sein von spezifischen Proteinmolekülen (Rezeptoren) im Gaumenzellenzytoplasma, welche Steroide binden.

GOLDMANN und KATSUMATA (30-1980) injizierten schwangeren Mäusen Hydrocortison und trennten freies von makromolekular gebundenem Hormon. Sie fanden, daß der absolute Proteinrezeptorenspiegel für Cortison im mütterlichen und fetalen Gaumen signifikant korreliert mit der Entstehung von Gaumenspalten. Über 75 % des gegebenen Cortison lag in der unmetabolisierten Form von fetalem Gaumencytosol und den Nuklei während der kritischen Phase vor (GOLDMANN und KATSUMATA 30-1980).

GOLDMANN hat auch gezeigt, daß es eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl von Glucocorticoidrezeptoren im Gaumen von Mäusen und der Entstehung von durch Cortison induzierten Gaumenspalten gibt. Dies stimmt auch überein mit dem bisherigen Wissen über die Wirkung von Cortison in den meisten Geweben.

Vermutungen legen nahe, daß es ein oder mehrere Gene in oder nahe des H-2 Locus gibt, das bzw. die beides regeln: Empfindlichkeits- und Rezeptorspiegel. Außerdem gibt es

wenigstens ein non H-2 Gen, welches in diese Regulation verstrickt ist (GOLDMANN 30-1980).

CAKE und LITTWACK (11-1975) haben gezeigt, daß die Affinität des Rezeptors für synthetische Corticoide (Dexamethason) höher ist als für körpereigenes Glucocorticoid (Hydrocortison). Steroide, die eine höhere Rezeptoraffinität besitzen als Dexamethason, bringen eine höhere Gaumenspaltenhäufigkeit hervor als solche mit geringerer Affinität im Vergleich zu Hydrocortison (SHAW u. KILISTOFF 80-1976).

Die Wahrscheinlichkeit eines Einflusses des Cortisons beim Menschen auf die Gaumenentwicklung ist umstritten. Zum einen liegt beim menschlichen Embryo eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Cortison vor; zum anderen gibt es Unterschiede in der Pharmakokinetik; drittens werden beim Menschen kaum Glucocorticoiddosen erreicht, wie sie im Tierversuch angewendet werden (10 mg per kg Körpergewicht).

Selbst verschiedene Mäusezuchtstämme weisen eine unterschiedliche Sensibilität gegenüber dem Pharmakon auf (DOCHOW 18-1979). FRASER (22-1962) stellte fest, daß eine Steroidbehandlung während der Schwangerschaft eine geringere Wahrscheinlichkeit besitzt, dem Feten zu schaden, jedoch das Risiko besteht, daß es Gaumenspalten induziert. Er nimmt dabei eine Wahrscheinlichkeit von 1,9 % an.

Die Gabe von Cortison auch in Kombination mit anderen te-

ratogenen Stoffen zeigte interessante Ergebnisse. So stellte DOCHOW (18-1979) fest, daß nicht nur eine überadditive teratogene Wirkung bei der Gabe von Äthanol plus Dexamethason erzielt wird, sondern die Kombination Halothan plus Dexamethason sogar potenzierende Wirkung zeigte. ROTHENWALLNER (77-1974) gelang es zu beweisen, daß die Kombination mit einer unterschwelligen Dosis bereits potenzierende Effekte hervorrufen kann.

Ebenso berichtet JAKOBS (39-1964) von einer starken Zunahme der Spalthäufigkeit bei Mäusen nach Behandlung mit Cortison plus Vitamin A. JAWORSKA (40-1965) konnte die Ergebnisse bestätigen. Auch ausschließliche Gaben von Vitamin A und damit erzeugte Hypervitaminosen lassen bei Ratten verstärkt Gaumenspalten entstehen (ABROMOWICH 1-1973).

Signifikante Gaumenspaltenhäufigkeiten zeigten sich in tierexperimentellen Untersuchungen von PETERS und STRASSBURG (71 u. 72-1968). Sie fütterten schwangere Mäuse während der kritischen Phase der Gaumenentwicklung mit unbehandelten Rosinen. Die Erklärung könnte im entstandenen Streß und der dadurch möglicherweise verbundenen Cortisonausschüttung liegen.

Ebensolche Ergebnisse brachten der kurzfristige Entzug von fester Nahrung bei normalem Trinkwasserangebot und mehrmalige von Ruheintervallen abgelöste Lärmexposition während der phänokritischen Phase der Gaumenentwicklung (PETERS und

STRASSBURG 71, 72-1968).

PFEIFFER (73-1973) fand isolierte Gaumenspalten bei Applikation von N-Methylformamid. Zusätzlich stellte er Cranialhypoplasien und mesenchymale Hämorrhagien am Corpus fest.

6-AN, Dexamethason und Cyclophosphamid haben ihr teratogenes Wirkmaximum am 13., TCCD am 11., 2,4,5-T am 12. Tag der Gestation (ZENS 96-1975, GEBHARDT 28-1969).

Die teratogene Wirkung des Zytostatikums Cyclophosphamid (Endoxan) wird in einem erhöhten Sauerstoffverbrauch bei der Umwandlung von der Transport- in die Wirkform gesehen (REZNIK 74-1977). Es handelt sich um ein Tumortherapeutikum aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen. Es ist anzumerken, daß Cyclophosphamid nicht in erster Linie Gaumenspalten induziert.

Neben Hirnschädeldysplasien, Encephaliden und Extremitätenmißbildungen werden auch Mikrogenien und Ablepharien (Fehlbildungen des Augenlides) beobachtet (NEUMANN 65-1982). Der Mißbildungstyp unterliegt der Phasenspezifität und ändert sich in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Applikation.

6-Aminoniconinamid (6-AN) wurde als Pharmakon bei der Tumortherapie eingesetzt, jedoch wegen zu hoher Toxizität wieder abgesetzt. Erstmals wurde eine erhöhte Gaumenspaltenhäufigkeit bei Feten mit 6-AN behandelter Muttertiere

von CHAMBERLAIN (13-1966) beschrieben. Die embryotoxische Wirkung ist möglicherweise dadurch zu erklären, daß nach Behandlung mit 6-AN die 6-Phosphogluconatkonzentration im Gehirn ansteigt. 6-AN ADP hemmt kompetitiv die 6-PGD im embryonalen Gewebe (ZENS 96-1975).

Ein anderes Teratogen ist 2,4,5-Trichlorphenoxessigsäure, ein Herbizid. Die durch diesen Stoff erhöhte Mißbildungshäufigkeit wird erstmals von COURTNEY (17-1970) festgestellt.

Ebenfalls zur Gruppe der Herbizide gehört 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCCD). Dies ist eine der giftigsten Substanzen, die man kennt, und kommt als Verunreinigung des Herbizids 2,4,5-T vor. Es sind in der Literatur zahlreiche Mißbildungsformen durch TCCD beschrieben. Außer Gaumenspalten treten bei Mäusen Nierenmißbildungen auf. Augenmißbildungen und Gewichtsreduktionen werden bei Hamstern beschrieben. Bei Ratten führt die Applikation dieser Substanz zu Intestinalblutungen, Fettinfiltrationen in der fetalen Leber, subkutanen Ödemen und Ossifikationshemmungen.

Eine dosisabhängige Wirkung wurde von SZABO (84-1969) gezeigt, indem er Lithiumkarbonat in Dosen von 200 - 465 mg/kg Körpergewicht gab. Bei 465 mg stellten sich in 30 % Spalten ein, während bei der Gabe von 300 mg nur 6 % Gaumenspalten induziert wurden.

Hypovitaminosen (KALTER 43-1963) und Hypoxie (NOGUCHI 66-1965) führen ebenso verstärkt zu Gaumenspalten und anderen Mißbildungen.

Röntgenstrahlung hat dosisabhängige teratogene Effekte. Darauf weist SCHUBERT (87-1973) hin. 300 R am Tag 11,5 ruft bei der Maus 80,25 % Gaumenspalten hervor (auch GEBHARDT 28-1969), ebenso wird auf teratogene Folgen der Radiokobaltbestrahlung hingewiesen (CHANG 14-1968).

Ergänzend zum Cortison kann noch ein Fall aufgeführt werden, den KUNVARI (51-1959) beschreibt. Experimentelle Untersuchungen am Menschen betreffs teratogener Probleme sind ja aus ethischer und anderlei Hinsicht nicht vertretbar. Umso interessanter ist KUNVARIS Beobachtung, die im folgenden geschildert wird:

Eine schwangere Patientin wurde wegen Seborrhoe mit Cortison behandelt. Die Gesamtmenge der applizierten Dosen belief sich auf 6,05 g. Die Spontangeburt eines toten Sohnes zeigte eine breite Gaumenspalte. Die Cortisongaben fielen teilweise in die phänokritische Phase des Gaumens.

Umgerechnet auf den Menschen entsprechen 4 - 6 g der bei den Tieren festgestellten teratogenen Dosis. Der normale Mensch produziert in der Nebennierenrinde circa 20 mg/die Hydrocortison. Diese Dosis kann durch verschiedene Streßfaktoren stark erhöht werden, wie z.B. Kälte-Wärme-Reize,

Schmerz, psychische Belastungen und schwere Muskelarbeit.

Es wurden im Tierexperiment zahlreiche Versuche unternommen, die Entstehung von Gaumenspalten und anderen Mißbildungen zu induzieren. Dies gelang mit den verschiedensten Stoffen, von den Hormonen über Zytostatika bis hin zu den Röntgenstrahlen und Streßfaktoren wie Hunger und Lärm. Trotz zahlreicher tierexperimenteller Untersuchungen und daraus resultierender Kenntnisse sind jedoch die Mechanismen der Spaltentstehung noch nicht vollständig geklärt.

2.4 Verhinderung von Gaumenspalten

2.4.1 Prophylaxe im Tierexperiment

Wegen der hohen klinischen Relevanz bemühen sich verschiedene Arbeitsgruppen, Mißbildungen, insbesondere Spaltbildungen, durch den Einsatz von Pharmaka zu verhindern. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Bemühungen zeigen jedoch teilweise erhebliche Unterschiede.

Als Versuchstiere werden vorwiegend Mäuse verschiedener Inzuchtstämme benutzt, wobei die verschiedenen Stämme unterschiedliche Sensibilität gegenüber dem Prophylaktikum aufweisen (JIRSAKOVA 43-1970). Ratten sind die zweithäufigsten Versuchstiere bei der Untersuchung von Gaumenspalten-

entstehung und Prophylaxe. Aber auch Hamster (CHAUDRY 15-1972) und Kaninchen (GROTE 33-1971) dienen als Versuchstiere.

Erfolge und Mißerfolge im Tierexperiment sind jedoch nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar. Dies zeigt besonders die Mißbildungskatastrophe mit Thalidomid (Contergan) in den 60er Jahren (LENZ 53-1970).

Erstmals findet man Hinweise, die auf eine Verringerung von induzierten Gaumenspalten zielen, 1958 bei PEER (PEER et al. 67-1958). Er beobachtete Erfolge bei der Verwendung von Vitamin B6 und Folsäure als Prophylaktikum.

In den 60er Jahren beschäftigte man sich hauptsächlich mit der Ergründung schädigender Noxen (RITTER u. DEGENHARDT 75-1963, JAKOBS 39-1964, STRASSBURG und PETERS 91-1969).

Erstmals in den 70er Jahren bemühte man sich intensiver, um eventuelle Prophylaxemaßnahmen zu finden. So konnte SCHUBERT 1973 Erfolge mit der Applikation von Serotonin erzielen (SCHUBERT 7-1973). 1975 verwendete METAH Actihämyl als Prophylaktikum bei Mäusen, die mit Endoxan behandelt wurden. Ein Jahr später gelangen ihr Erfolge mit Encephabol (METAH 57-1975, 58-1976).

1977 applizierte v. KREYBIG Thiamin bei schwangeren Mäusen (v. KREYBIG 49-1977). SCHUBERT (88-1982) stellte 1982 Unter-

suchungen mit Solcoseryl an und konnte eine Verminderung der Spalthäufigkeit erreichen, ebenso NEUMANN (65-1982) 1982 mit Centrophenoxin.

Bei mit Cortison induzierten Spalten werden im Tierexperiment zur Prophylaxe die Substanzen Vitamin B, Folinsäure und die Kombination beider Stoffe eingesetzt. Dabei wurde von PEER et al. (67-1958) eine Senkung der Gaumenspaltenhäufigkeit von 85 % auf 43 % durch Vitamin B-Gaben erzielt.

Eine prophylaktische Folinsäureapplikation ergab eine Reduktion der Spalthäufigkeit auf 26 %, und die Kombination beider Schutzstoffe führte zu einer Gaumenspaltensenkung auf 15 %.

SCHUBERT beschreibt Erfolge durch Gabe von Serotonin zur Prophylaxe der Entstehung von Gaumenspalten bei radiologisch behandelten Mäusen. Wie bereits oben erwähnt, ist es möglich, durch Bestrahlung mit 300 R am Tag 11,5 der Gestation schwangerer Mäuse 80,25 % Gaumenspalten zu erzeugen. Untersuchungen von LANGENDORFF et al. (52-1959) haben gezeigt, daß die optimale Schutzdosis 50 - 100 mg/kg Körpergewicht bzw. 1 mg pro Maus zum optimalen Zeitpunkt 5 Minuten vor der Bestrahlung sind.

Serotonin (Hydroxytryptamin) erzeugt Hypoxie, wodurch die Bildung aktiver Peroxyde eingeschränkt ist und damit die teratogene Wirkung von Röntgenstrahlung eingedämmt wird.

Schubert konnte damit das gleiche Ergebnis wie bei der Kontrollgruppe erreichen.

Die Schutzwirkung von deproteinisiertem Hämoderivat, Vitamin B oder der Kombination beider Präparate brachte kein eindeutig befriedigendes Ergebnis bei mit Röntgenstrahlung behandelten Mäusen (SCHUBERT - 85-1972). Die Kombination deproteinisiertes Hämoderivat plus Turigeran, ein Procainhydrochlorid, ergab jedoch ein signifikantes Resultat mit 18 % Gaumenspalten (SCHUBERT 85-1972).

Bei dem deproteinisierten Hämoderivat Actihämyl handelt es sich um ein eiweißfreies Kälberserumpräparat, das fördernd in die Durchblutung und den Stoffwechsel eingreifen soll. Bei dem Präparat Turigeran handelt es sich um ein Geriatrikum von Multivitamincharakter und mit einem hohen Anteil Procainhydrochlorid (eine Ampulle von 5 ml enthält 0,1 g Procainhydrochlorid) (SCHUBERT 85-1972).

Durch das Zytostatikum Endoxan induzierte Gaumenspalten konnten mit Actihämyl reduziert werden (METAH 58-1976), doch erhöhten sich andere schwere Mißbildungen. Es kam zu einer Zunahme von Adaktylie, Brachycollis, Brachygnathie, Acaudalie (METAH 57-1975).

Die ebenfalls durch Cyclophosphamid erzeugten Spalten konnte METAH (60-1976) mit Encephabol - einem Vitamin B6-Derivat (Pyrithioxin) jedoch signifikant erniedrigen. Es gelang

aber nicht, mißbildungsfreie Feten hervorzubringen (REZNIK 74-1977). Der Wirkungsmechanismus von Encephabol wird in einem wirtschaftlicheren Sauerstoffverbrauch und Glucosehaushalt gesehen (BECKER 7-1966).

Centrophenoxin, ein Ester des Dimethylaminoäthanols und der p-Chlorphenoxyessigsäure, wurde zum ersten Mal von NEUMANN (65-1982) als mögliches Mißbildungsprophylaktikum bei Tierexperimenten untersucht, auch hier wieder bei Tieren mit durch Endoxan verursachten Spalten. Die Wirkung von Centrophenoxin soll in einer Verbesserung des Sauerstoffangebots liegen.

Daraus schließt man günstige Einflüsse auf die Keimentwicklung (HERRMANN 36-1971). Es wird angenommen, daß CPH in erster Linie eine Verbesserung des zerebralen Energiestoffwechsels bewirkt, wobei diese Wirkung jedoch nicht selektiv auf Hirnzellen beschränkt sein, sondern gleichzeitig auch andere Organe betreffen soll (KOBAYASHI et al. 45-1969). Bei Meerschweinchen und Affen bewirkt CPH einen Schwund des braunen Abnutzungspigments Lipofuszin aus den Muskelzellen des Myocard und der Ganglienzellen des zentralen Nervensystems(GLEES 29-1975).

Aus den verschiedenen Literaturangaben folgert NEUMANN (65-1982) eine unspezifische Verteilung von CPH und konnte in eigenen Versuchen bei Ratten eine signifikante Verringerung der Mißbildungshäufigkeit feststellen. Als zusätzliche Er-

gebnisse wurden Gewichtszunahmen der Feten beobachtet, außerdem eine eindeutige Reduzierung der hohen Resorptionsrate im Vergleich zu den ausschließlich mit Endoxan behandelten Tieren.

SCHUBERT (88-1982) konnte die Gaumenspaltenhäufigkeit bei mit Cyclophosphamid behandelten Mäusen von 70 % auf 20 % senken, indem er als Schutzstoff Solcoseryl applizierte. Dieser Stoff ist wie Actihämyl ein eiweißfreies Extrakt aus Kälberblut, das den oxydativen Stoffwechsel stimulieren und den Sauerstoffverbrauch unter sauerstoffarmen Bedingungen verbessern soll.

Eine signifikante Erniedrigung von Gaumenspalten durch Behandlung mit Thiamin von durch Hydroxamsäuren induzierten Mißbildungen bei der Maus beschreibt v. KREYBIG (50-1978). Thiamin ist das wasserlösliche Vitamin B1. Es wird im Körper durch die Thiaminpyrophosphorylase in Thiaminpyrophosphat übergeführt. Dies ist das Koenzym der Pyruvatdecarboxylase, der 2-Oxoglutaratdehydrogenase und der Transketolase.

Im Pentosephosphatzyklus ist Thiaminpyrophosphat an der Übertragung von Aldehydgruppen beteiligt (FORTH, HENSCHLER, RUMMEL 1980). Thiamin soll Reparationsvorgänge während der Embryogenese fördern (v. KREYBIG 50-1978).

2.4.2 Prophylaxe am Menschen

Erste Versuche, eine Senkung der Spaltfrequenz zu erreichen, wurden 1964 unternommen (PEER et al. 69-1964). Es wurde eine Verringerung der Gaumenspaltenhäufigkeit bei Risikopatientinnen um 50 % durch Gabe von Vitamin B6 plus Folsäure erreicht. In der Folgezeit bemühten sich auch andere Arbeitsgruppen um die Mißbildungsprophylaxe.

So führte GABKA seit längerer Zeit eine Kombinationsprophylaxe durch (GABKA 25-1975). Er appliziert den Patientinnen bei Risikoschwangerschaften täglich Vitamin (Multibionta forte) und zusätzlich Actihämyl von der 6. - 12. Woche. Es wird berichtet, daß von 138 Risikofällen nur ein einziger Fall mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte auftrat. Es werden somit durch die Behandlung zwar keine Veränderungen des genetischen Bildes erreicht, aber phänotypisch gesunde Kinder geboren (GABKA 27-1977).

V. KREYBIG gibt spaltpositiven Patientinnen während der Schwangerschaft Vitaminpräparate. Es wurden keine Mißerfolge beobachtet. Die Prophylaxe besteht in täglichen Gaben von Vitamin B 1 (300 - 600 mg) vom 25. - 50. Tag der Schwangerschaft (v. KREYBIG 50-1976).

V. KREYBIG beschreibt 1982 nochmals neue Beobachtungen (98-1982). Er berichtet von 322 erfolgreich behandelten Risikoschwangerschaften, denen nur ein einziger Spaltträger gegenüber

steht. Als Erklärung führt er einen verbesserten Stoffwechsel und eine bessere Durchblutung an, wodurch eine bessere Versorgung des Embryo hervorgerufen wird und Reparationsvorgänge begünstigt werden.

Man erkennt, daß es sich bei nahezu allen Versuchen der Prophylaxe um Präparate handelt, die den Sauerstoff- und Glucosestoffwechsel günstig beeinflussen sollen.

3. Spezieller Teil

3.1 Material und Methoden

Zu den Versuchen wurden Laboratoriumsmäuse des Stammes NMRI aus dem Tiermaterial des Instituts für Toxikologie und Embryonalpharmakologie der FU Berlin verwendet. Die Tiere erhielten Altromin-Futterpellets und Leitungswasser ad libitum. Die Zucht erfolgte bei 25° C Raumtemperatur und einer rel. Luftfeuchtigkeit von 50 - 60 %.

Zur möglichst genauen Bestimmung des Konzeptionstermins wurden die Tiere bei verschobenem Hell-Dunkel-Rhythmus gehalten, mit Lichtperioden von 12 h mittags bis 4 h morgens.

Zwischen 8 und 10 Uhr wurde zur Paarung zu je drei Weib-

chen ein Männchen gesetzt. Danach wurden Vaginalabstriche vorgenommen, wobei es empirisch bei positivem Spermiennachweis bei über 80 % der Weibchen zu Trächtigkeit kommt.

Die ersten 24 Stunden nach der Paarung (von 8 h bis 8 h) wurden als Tag 0 bezeichnet.

Zur Spaltinduktion wurde Dexamethason (Fortecortin) verwendet, das den schwangeren Muttertieren am Tag 13 der Gestation in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht subcutan im Nackenbereich appliziert wurde (NEUBERT 63-1973).

Zur potentiellen Unterdrückung der corticoid-induzierten Spaltbildungen bzw. zur Reduktion der Spalthäufigkeit wurden Thiamin (Betabion), eine Kombination von Thiamin und deproteinisiertem Hämoderivat (Actovegin) und physiologische Kochsalzlösung (0,9 %ige NaCl-Lösung) eingesetzt.

Die Applikation dieser Substanzen erfolgte zeitversetzt zur Dexamethasongabe von Tag 2 bis 18 intraperitoneal. Eine allein mit Dexamethason behandelte Kontrollgruppe lief parallel dazu.

Die Thiamingabe erfolgte in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (v. KREYBIG 50-1976), das deproteinisierte Hämoderivat wurde mit einer Dosis von 19,7 ml/kg Körpergewicht (METAH et al. 58-1976) appliziert.

Bei einem erwachsenen Muttertier ergibt sich damit eine durchschnittliche Injektionsflüssigkeitsmenge von ca. 0,7 bis 0,8 ml. In gleicher Größenordnung erfolgte auch die Applikation von NaCl.

Am Tag 18 der Gestation wurden die Feten den Muttertieren per sectio entnommen. Feten und die dazugehörigen Plazenten wurden auf einer Präzisionswaage bis auf 1/1000 g genau gewogen. Resorptionen wurden registriert und die Verteilung der Feten in den beiden Uterushörnern dokumentiert.

Anschließend wurden die Tiere in eine 10 %ige Formollösung, die mit Magnesiumcarbonat gepuffert war, eingelegt und so mehrere Tage fixiert. Danach wurden die Feten entweidet, gehäutet und zunächst 12 Stunden unter fließendem Leitungswasser, dann 2 Stunden in entionisiertem Wasser gewaschen.

Zur Knorpelfärbung wurden die Präparate für 24 bis 48 Stunden in eine Lösung aus 9 mg Alcianblau, 60 ml absoluten Alkohol und 40 ml Eisessig gelegt und danach 3 bis 5 Tage mit absolutem Alkohol entwässert.

Bei der sich anschließendem Mazerierung und Knochenfärbung wurden die Präparate für 2 Tage in eine Lösung aus 0,5 %iger KOH und einigen Tropfen 0,1 %igem Alizarinrot gegeben.

Die angefärbten und aufgehellten Präparate wurden danach in eine Reihe steigend konzentrierter Glycerinlösungen (25, 50

und 75 %) gelegt und schließlich in 100 % igem Glycerin aufbewahrt (Abb. 7).

Abb. 7: Aufhellungspräparat eines Mäusefeten, Tag 18

Anhand der Aufhellungspräparate lassen sich Knorpel und Knochenstrukturen, die blau bzw. rot angefärbt sind, gut beurteilen. Pathologische Veränderungen im Hinblick auf Form, Größe und Position sind leicht erkennbar.

Um beurteilen zu können, ob eine Gaumenspalte vorliegt, wurde dann der Unterkiefer vorsichtig vom übrigen Schädel abpräpariert und die Schädelbasisregion unter dem Operationsmikroskop bei Lupenvergrößerung inspiziert. Anhand der Stellung der Palatinalfortsätze, die bei Gaumenspalten nicht horizontal, sondern vertikal gestellt sind, läßt sich dann die Diagnose exakt stellen (Abb. 8).

Abb. 8: Doppelfärbungspräparate der Schädelbasis, rechts ohne Spalte, links mit Spalte

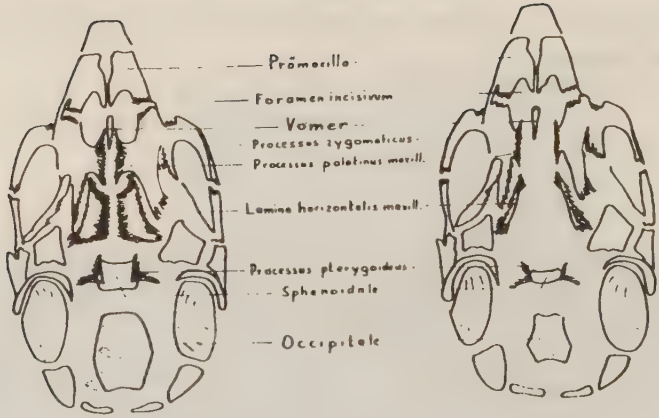

Abb. 9: Schematische Darstellung der Craniobasis rechts mit Spalte, links ohne Spaltbildung

3.2 Statistische Methoden *)

Die Entscheidung, ob die Behandlung in den verschiedenen Untersuchungsgruppen die Fetal- bzw. Plazentargewichte be-

*) Herrn Prof. Dr. Hopfenmüller vom Institut für medizinische Statistik der FU Berlin möchte ich bei dieser Gelegenheit für die bereitwillig gewährte Unterstützung und Beratung herzlich danken.

einflußt, wurde auf dem 5 %-Niveau mit dem Wilcoxon-Test getroffen.

Ob die Applikation der verschiedenen Substanzen einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe hinsichtlich der Spaltfrequenz erbrachte, wurde mit dem chi²-Kontingenztest ermittelt.

Da die Werte innerhalb der einzelnen Gruppen annähernd auf gleichem Niveau liegen und kaum streuen, kann die statistische Erhebung und Auswertung als relevant angesehen werden, obwohl die Zahl der Muttertiere pro Gruppe nicht sehr groß ist.

3.3 Untersuchungsbefunde

Bei der Schnittentbindung der Feten am Tag 18 der Gestation wurde der Uterus in toto entnommen und zunächst die Verteilung der Tiere der einzelnen Gruppen auf die beiden Uterushörner festgestellt. Gleichzeitig wurde die Anzahl und Verteilung von Resorptionen, d.h. von frühzeitig abgestorbenen Embryonen bzw. Feten, festgestellt und dokumentiert (s. Tab. 1).

Tab. 1: Tabellarische Übersicht der Befunde der einzelnen Untersuchungsgruppen bei der Schnittentbindung

	G1 Dexamethason + Thiamin	G2 Dexamethason + Thiamin u. Hämoderivat	G3 Dexamethason + NaCl-Lösg.	G4 Dexamethason
Anzahl der Muttertiere	11	13	5	12
Anzahl der Feten	96	113	47	123
Anzahl der Resorptionen	14	32	3	18

Tab. 2: Durchschnittliche Zahl der Feten, Resorptionen und Implantationen pro Muttertier

	G1 Dexamethason + Thiamin	G2 Dexamethason + Thiamin u. Hämoderivat	G3 Dexamethason + NaCl-Lösg.	G4 Dexamethason
durchschnittl. Feten/Muttertier	8,73	8,61	9,40	10,25
durchschnittl. Resorptionen/Muttert.	1,27	2,46	0,60	1,50
durchschnittl. Implantationen/Muttert.	10,00	11,07	10,00	11,75

Anschließend wurde für jede Gruppe die Durchschnittszahl der lebenden Feten pro Muttertier sowie die Zahl der durchschnittlichen Resorptionen berechnet (Tab. 2).

Dabei fällt auf, daß die durchschnittliche Anzahl der am Tag 18 schnittentbundenen lebenden Feten in der Gruppe 4, die allein mit Dexamethason behandelt wurde, am höchsten liegt. Die niedrigste Quote findet sich hingegen in Gruppe 2 (Dexamethason + Thiamin und Hämoderivat). In dieser Untersuchungsgruppe ist dagegen die Höhe der Resorptionen pro Muttertier am höchsten.

Die prozentuale Häufigkeit von lebend entbundenen Feten und Resorptionen zeigt Tabelle 3 (Tab. 3).

Tab. 3: Prozentuale Häufigkeit lebender Feten und Resorptionen in den Gruppen

	G1 Dexamethason + Thiamin	G2 Dexamethason + Thiamin u. Hämoderivat	G3 Dexamethason + NaCl-Lösg.	G4 Dexamethason
Feten/ Muttertier	87,26 %	84,86 %	94,00 %	87,21 %
Resorptionen/ Muttertier	12,74 %	15,14 %	6,00 %	12,79 %

Die am Tag 18 der Gestation in den einzelnen Gruppen per sectio entnommenen Feten wurden zunächst unter der Stereolupe untersucht.

Dabei konnten weder in den Versuchsgruppen noch in der Kontrollgruppe äußerlich erkennbare Mißbildungen festgestellt werden.

Anschließend wurden die Feten gewogen und das durchschnittliche Fetalgewicht pro Muttertier in jeder Gruppe errechnet (Tab. 5 - 8).

Tab. 5: Gewichte der Feten am Tag 18 in g, Gruppe 1 (Dexamethason + Thiamin)

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	14	1,217
2	12	1,209
3	8	1,088
4	9	1,270
5	11	1,158
6	11	1,275
7	5	1,386
8	7	1,042
9	6	1,378
10	4	1,034
11	9	1,620

Tab. 6: Gewichte der Feten am Tag 18 in g, Gruppe 2
(Dexamethason + Thiamin und Hämoderivat)

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	7	1,091
2	12	1,078
3	7	1,032
4	7	1,234
5	13	1,222
6	11	1,154
7	13	1,164
8	5	1,207
9	5	1,235
10	15	1,168
11	14	0,987
12	8	1,267
13	6	1,323

Tab. 7: Gewichte der Feten am Tag 18 in g, Gruppe 3
(Dexamethason + NaCl-Lösung)

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	10	1,305
2	9	1,293
3	10	1,350
4	10	0,928
5	8	1,270

Tab. 8: Gewichte der Feten am Tag 18 in g, Gruppe 4 (Dexamethason)

Muttertier Nr.	Feten	Durchschnittsgewicht (g)
1	10	1,175
2	8	1,204
3	13	1,292
4	10	1,410
5	11	1,248
6	7	1,109
7	11	1,296
8	10	1,321
9	11	1,302
10	10	1,286
11	12	1,266
12	10	1,253

Beim Vergleich der durchschnittlichen Fetalgewichte der einzelnen Gruppen (Tab. 9) konnte festgestellt werden, daß die Durchschnittswerte bei den zur Spaltinduktion nur mit Dexamethason behandelten Tieren am höchsten liegen.

Geringfügig niedriger ist das Durchschnittsgewicht in der zusätzlich mit Thiamin behandelten Gruppe, gefolgt von der Gruppe, der physiologische Kochsalzlösung appliziert wurde.

Das mit Abstand geringste Fetalgewicht weist die Versuchs-

gruppe auf, bei der Thiamin und zusätzlich deproteinisiertes Hämoderivat verabreicht wurde.

Eine Obersicht über die Verteilung der Feten und Resorptionen auf die beiden Uterushörner gibt die folgende Tabelle (Tab. 4).

Tab. 4: Verteilung der Feten und Resorptionen auf die Uterushörner

	G1 Dexamethason + Thiamin	G2 Dexamethason + Thiamin u. Hämoderivat	G3 Dexamethason + NaCl-Lösg.	G4 Dexamethason
Feten re/li	43/53	59/54	25/22	62/61
Resorptionen re/li	13/ 1	14/18	2/ 1	6/12

Tab. 9: Durchschnittsgewichte der Feten in den Gruppen G1, G2, G3 im Vergleich zur Gruppe 4 (G4)

Gruppe	Anzahl der Muttertiere	Anzahl der Feten	durchschnittliche Fetalgewichte (g)	signifikant (p 0,05)
G1	11	96	1,243	-
G2	13	123	1,166	+
G3	5	47	1,229	-
G4	12	123	1,263	

Bei der statistischen Aufarbeitung dieses Zahlenmaterials mit dem Wilkoxontest und dem Vergleich der Gruppen G1, G2, G3 mit der nur mit Dexamethason behandelten Gruppe G4 wurden signifikante Unterschiede der Fetalgewichte auf dem 5 %-Niveau nur zwischen den Gruppen G2 und G4 festgestellt.

Die Werte der übrigen Untersuchungsgruppen ergaben keine statistisch relevanten Differenzen.

Neben den Feten wurden in gleicher Weise auch ihre Plazenten gewogen und die durchschnittlichen Gewichte für jedes Muttertier errechnet (Tab. 10 - 13).

Tab. 10: Plazentagewicht in g, Gruppe 1
Dexamethason + Thiamin)

Muttertier Nr.	Feten	durchscnittliches Plazentagewicht (g)
1	14	0,133
2	12	0,114
3	8	0,125
4	9	0,142
5	11	0,152
6	11	0,142
7	5	0,130
8	7	0,136
9	6	0,144
10	4	0,136
11	9	0,150

Tab. 11: Plazentagewicht in g, Gruppe 2
(Dexamethason + Thiamin u. Hämoderivat)

Muttertier Nr.	Feten	durchschnittliches Plazentagewicht (g)
1	7	0,121
2	12	0,097
3	7	0,112
4	7	0,109
5	13	0,127
6	11	0,112
7	13	0,116
8	5	0,152
9	5	0,119
10	15	0,118
11	14	0,133
12	8	0,129
13	6	0,127

Tab. 12: Plazentagewicht in g, Gruppe 3
(Dexamethason + NaCl-Lösung)

Muttertier Nr.	Feten	durchschnittliches Plazentagewicht (g)
1	10	0,108
2	9	0,136
3	10	0,143
4	10	0,108
5	8	0,132

Tab. 13: Plazentagewicht in g, Gruppe 4
(Dexamethason)

Muttertier Nr.	Feten	durchschnittliches Plazentagewicht (g)
1	10	0,118
2	8	0,111
3	13	0,110
4	10	0,142
5	11	0,114
6	7	0,121
7	11	0,106
8	10	0,100
9	11	0,118
10	10	0,140
11	12	0,129
12	10	0,126

Die durchschnittlichen Plazentagewichte wurden ebenso wie zuvor die Fetalgewichte in den einzelnen Gruppen verglichen (Tab. 14).

Dabei zeigte sich, daß die Durchschnittswerte in der Gruppe 1, in der Thiamin zur potentiellen Mißbildungsprophylaxe verabreicht worden war, am höchsten liegen. Die Plazentagewichte der Gruppe 3, in der physiologische Kochsalzlösung appliziert worden war, liegen dagegen bereits deutlich niedriger.

Tab. 14: Durchschnittliche Plazentagewichte in den Gruppen G1, G2, G3 im Vergleich zur Gruppe 4 (G4)

Gruppe	Anzahl der Muttertiere	Anzahl der Feten	durchschnittliche Plazentagewichte (g)	signifikant (p 0,05)
G1	11	96	0,136	+
G2	13	123	0,121	-
G3	5	47	0,125	-
G4	12	123	0,119	

Die niedrigsten Durchschnittsgewichte werden in der zur Spaltinduktion nur mit Dexamethason behandelten Gruppe 4 vorgefunden. Bei Zugabe von Thiamin und Hämoderivat liegen die Werte nur unwesentlich höher.

Nach dem Wilkoxontest finden sich signifikante Unterschiede der Plazentagewichte auf dem 5 %-Niveau zwischen den Gruppen G1 und G2 sowie zwischen G1 und G4.

Unter dem Operationsmikroskop wurde danach für jede Untersuchungsgruppe durch Inspektion der Schädelbasisregion der Feten diagnostiziert, ob eine Spaltbildung oder ein geschlossener Gaumen vorliegt. Die Diagnose wurde anhand der Stellung der Palatinalfortsätze getroffen, die bei der Gaumenspalte senkrecht, sonst waagerecht stehen.

Eine Übersicht über die Ergebnisse geben die folgenden Tabellen (Tab. 15 - 18).

Tab. 15: Anzahl der Feten mit bzw. ohne Gaumenspalte in der Gruppe 1 (Dexamethason + Thiamin)

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze	
	senkrecht (Spalte)	waagerecht (keine Spalte)
1	11	3
2	11	1
3	5	3
4	7	2
5	7	4
6	8	3
7	5	0
8	4	3
9	5	1
10	4	0
11	7	2

Tab. 16: Anzahl der Feten mit bzw. ohne Gaumenspalte in der Gruppe 2 (Dexamethason + Thiamin u. Hämoderivat)

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze senkrecht (Spalte)	waagerecht (keine Spalte)
1	5	2
2	5	7
3	7	0
4	7	0
5	13	0
6	10	1
7	12	1
8	4	1
9	5	0
10	13	2
11	14	0
12	8	0
13	1	5

Tab. 17: Anzahl der Feten mit bzw. ohne Gaumenspalte in der Gruppe 3 (Dexamethason + NaCl-Lösung)

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze senkrecht (Spalte)	waagerecht (keine Spalte)
1	10	0
2	7	2
3	10	0
4	10	0
5	5	3

Tab. 18: Anzahl der Feten mit bzw. ohne Gaumenspalte in der Gruppe 4 (Dexamethason)

Muttertier Nr.	Palatinalfortsätze senkrecht (Spalte)	waagerecht (keine Spalte)
1	8	2
2	5	3
3	12	1
4	10	0
5	10	1
6	3	4
7	10	1
8	8	2
9	10	1
10	9	1
11	10	2
12	10	0

Eine Übersicht über die Spaltfrequenz in den einzelnen unterschiedlich behandelten Untersuchungsgruppen gibt die Tabelle 19 (Tab. 19).

Tab. 19: Spaltfrequenzen in den Untersuchungsgruppen

	G1 Dexamethason + Thiamin	G2 Dexamethason + Thiamin u. Hämoderivat	G3 Dexamethason + NaCl-Lösg.	G4 Dexamethason
Gaumenfortsätze senkrecht (Spalte)	74	104	42	105
Gaumenfortsätze waagerecht (keine Spalte)	22	9	5	18
insgesamt	96	113	47	123

Die prozentuale Verteilung der Spaltfrequenzen ergibt sich aus der Tabelle 20 (Tab. 20). Die Spalthäufigkeit ist, wie aus der Obersicht hervorgeht, in der mit Thiamin und Hämoderivat als potentielle Prophylaktika bei weitem höher als in der nur mit Dexamethason zur Spaltinduktion behandelten Gruppe.

In der Gruppe, in der hingegen allein Thiamin als Prophylaktikum eingesetzt wurde, konnte die Spaltfrequenz deutlich gesenkt werden.

Tab. 20: Spaltfrequenz der Untersuchungsgruppen in %

	G1 Dexamethason + Thiamin	G2 Dexamethason + Thiamin u. Hämoderivat	G3 Dexamethason + NaCl-Lösg.	G4 Dexamethason
Gaumenfortsätze senkrecht (Spalte)	77,08 %	92,03 %	89,36 %	85,36 %
Gaumenfortsätze waagerecht (keine Spalte)	22,92 %	7,97 %	10,64 %	14,64 %

Die statistische Aufarbeitung der erhobenen Befunde zur Spaltfrequenz in den einzelnen Untersuchungsgruppen wurde mit dem chi^2-Kontingenztest vorgenommen (Tab. 21).

Dabei konnte festgestellt werden, daß die Spalthäufigkeit in der Gruppe G1 signifikant ($p < 0,05$) niedriger liegt als in der nur mit Dexamethason behandelten Gruppe G4. Statt der rechnerisch zu erwartenden Frequenz von 82 Spalten kommt es nur in 74 Fällen zur Gaumenspaltenbildung. Die Anzahl der Feten ohne Spalten liegt hingegen bei 22, während nur 14 errechnet sind.

Das bedeutet, daß bei diesem Versuch die Applikation von Thiamin eine signifikante Reduktion der Gaumenspaltenhäufigkeit bewirkt.

Die Zugabe von deproteinisiertem Hämoderivat zum Thiamin als potentieller prophylaktischer Substanz führt hingegen zu einer deutlichen Zunahme der Spaltfrequenz.

Tab. 21: chi²-Kontingenztest

Z	S	B	E	chi²	% Z	% S	% G
1	1	42,0	40,30	0,07	12,92	89,36	11,08
1	2	74,0	82,32	0,84	22,76	77,08	19,52
1	3	104,0	96,89	0,52	32,00	92,03	27,44
1	4	105,0	105,47	0,00	32,30	85,36	27,70
2	1	5,0	6,69	0,42	9,25	10,63	1,31
2	2	22,0	13,67	5,06	40,74	22,91	5,80
2	3	9,0	16,10	3,13	16,66	7,96	2,37
2	4	18,0	17,52	0,01	33,33	14,63	4,74

chi² = 10,0721 FG = 3 n = 379
chi² erwartet = 7,81

Während hypothetisch 97 Spalten erwartet werden, tritt in der Gruppe G2 in 104 Fällen eine Gaumenspalte auf. Ein geschlossener Gaumen war bei diesem Versuch bei 16 Feten errechnet, trat jedoch nur bei 9 Tieren auf.

Zwischen den Gruppen G3 und G4 konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Damit konnte durch die Applikation von physiologischer Kochsalzlösung statistisch gesehen kein Behandlungserfolg erzielt werden.

Diskussion:

In der vorliegenden Arbeit wurden schwangere Mäuse am 13. Tag der Schwangerschaft mit Dexamethason behandelt. Um feststellen zu können, ob teratogene und andere embryotoxische Wirkungen durch zusätzliche Gabe hypothetischer Prophylaktika verändert werden können, wurden den Mäusen bis zur Schnittentbindung am 18. Tag der Schwangerschaft die zu untersuchenden Substanzen injiziert. Es wurde in folgende Gruppen unterteilt: Gruppe 1: Dexamethason + Thiamin, Gruppe 2: Dexamethason + Thiamin + Hämoderivat, Gruppe 3: Dexamethason und NaCl, Gruppe 4: Dexamethason.

Die Spalthäufigkeit ist bei der Gruppe Thiamin niedriger, bei der Gruppe Thiamin plus Hämoderivat signifikant höher als der aus allen Gruppen errechnete Durchschnittswert.

Die Mutterkuchen der Gruppe Thiamin waren schwerer als die aller anderen Gruppen.

Möglich wäre, daß mit einer schwereren und damit größeren Placenta die embryonale Ernährung und Entwicklung verbessert ist.

VON KREYBIG (50-1978) berichtet von einer positiven Wirkung des Thiamins bei Tierversuchen bezüglich Mißbildungsprophylaxe, ohne jedoch auf das Placentagewicht einzugehen.

Er induzierte Gaumenspalten bei Ratten durch Hydroxyharnstoff und konnte durch Thiamingabe die Zahl der Gaumenspaltraten verringern. Auch beobachtete er unvollständig verlaufende teratogenetische Teilvorgänge.

Dies legt die Vermutung nahe, daß durch Thiaminapplikation Reparationsvorgänge in Gang gesetzt werden.

Die von v. KREYBIG (48-1976) beschriebenen Prophylaxeergebnisse am Menschen berichten von 100 %iger Gaumenspaltenreduktion durch Anwendung von Vitamin B1 (Thiamin).

Eine mögliche Erklärung für den positiven Einfluß des Vitamins auf menschlich teratogenetische Vorgänge wäre die beim menschlichen Embryo wesentlich längere Fetalperiode, in der bereits in Gang gesetzte Reparationsvorgänge voll wirksam werden können (bei der Maus sind dies nur wenige Tage).

REZNIK, G. und HECHT, J. (74-1977) veröffentlichten ebenfalls positive Befunde von Prophylaxeversuchen bei Mäusen.

An Feten acht Wochen alter weiblicher Mäuse wurden mit Cyclophosphamid teratogene Effekte erzeugt.

Zur Prophylaxe verwendeten sie Encephabol, ein Pyrithioxinpräparat. Encephabol soll zu einer Stabilisierung des Sauerstoffes im Gewebe führen (REZNIK, G. 74-1977).

Mit Encephabol in verschiedenen Konzentrationen konnten signifikante positive Ergebnisse in Bezug auf Mißbildungshäufigkeit erzielt werden. Auch Mißbildungsschwere konnte verringert werden. Normale mißbildungsfreie Feten zu erhalten wurde jedoch nicht erreicht.

PEER et al. (67-1958) berichten von Tierversuchen mit Vitamingaben, um die Gaumenspaltenraten zu senken. Nachdem sie Gaumenspalten von Mäusen mit Cortison erzeugten, gaben sie prophylaktisch Vitamin B6 und erzielten eine Häufigkeitssenkung von 85 % (ohne Prophylaxe) auf 43 %, bei einer Kombinationsgabe von Folinsäure plus Vitamin B6 eine Reduktion auf 26 %.

Diese Beobachtung bedarf jedoch weiterer Bestätigung, da nur 3 Würfe unter diesen Bedingungen untersucht wurden (PEER et al. 67-1958).

Gibt man Hämoderivat zusätzlich zur Thiaminapplikation, steigt die Spaltzahl in der vorliegenden Arbeit signifikant an. GABKA konnte entgegengesetzte Beobachtungen treffen. Er berichtet, seit über 20 Jahren mit Erfolg prophylaktisch Maßnahmen bei spaltpositiven Personen durchzuführen, indem er im 1. Schwangerschaftstrimenon Vitamine und Actihämyl appliziert. Das von ihm verwendete Actihämyl wurde früher tierexperimentell und klinisch bei Wundheilung untersucht. Eine bessere und schnellere Wundheilung war auf Grund verbesserter Sauerstoffutilisation, vor allem unter hypoxämi-

schen Bedingungen das Ergebnis (GABKA 27-1977).

METAH führte Prophylaxeversuche im Tierexperiment durch (METAH 57-1975). Es gelang, positive Ergebnisse bei der Gabe von Actihämyl zu finden. Mit Endoxan erzeugte Gaumenspalten bei Mäusen konnten reduziert werden. Die Spaltfrequenz konnte bis zu 18 % reduziert werden, jedoch nahm die Zahl anderer schwerer Mißbildungen zu. Außerdem benötigte man so hohe Dosen, um eine Wirksamkeit zu erreichen, daß ein therapeutischer Einsatz unmöglich scheint (METAH 58-1976). Auch für diese Ergebnisse konnte in der vorliegenden Arbeit keine Parallele ermittelt werden.

NEUMANN (64-1982) beschreibt gute Erfolge bei der Verwendung von Centrophenoxin als Prophylaktikum bei induzierten Gaumenspalten. Die günstige Wirkung wird auf eine verbesserte Glucosebereitstellung und -verwertung zurückgeführt. Ausschlaggebend für die Verwendung des Centrophenoxins war die Tatsache, daß eine Optimierung des Glucosestoffwechsels und Verbesserung des Sauerstoffangebots einen günstigen Einfluß auf die Keimentwicklung haben könnte (NEUMANN 64-1982).

Ein direkter Vergleich zur vorliegenden Arbeit ist jedoch nicht möglich, da als Versuchstiere nicht Mäuse, sondern Ratten verwendet wurden und die Spaltinduktion mit einem anderen Teratogen (Cyclophosphamid) erfolgte.

SCHUBERT (88-1982) induzierte ebenfalls Spalten mit Cyclo-

phosphamid bei Mäusen. Eine Prophylaxegabe mit Solcoseryl (entspricht Actihämyl) erbrachte eine Spaltreduktion von 70 % auf ca. 20 % in einigen Gruppen. Dies unterstützt die These GABKAS, eine prophylaktische Gabe von Actihämyl bei schwangeren Risikopatientinnen bringe hohe Erfolgsquoten.

Keine Erfolge beschreibt SCHUBERT (85-1972) in der Prophylaxe mit Solcoseryl plus Vitamin B-komplex bei mit Röntgenstrahlen induzierten Gaumenspalten.

Dies zeigt, daß es nicht allein auf die Art des Prophylaktikums ankommt, sondern auch auf die Art, wie eine Gaumenspalte erzeugt wird. Dies bestätigen auch Ausführungen von WESTERMANN (95-1980).

Ein Kriterium bei der Überlegung, warum gerade in der Gruppe, in der sozusagen ein doppelter Schutz geboten wurde (Thiamin plus Hämoderivat), die meisten Spalten entstanden sind, scheint die Streßentstehung zu sein. PETERS und STRASSBURG (72-1968) haben aus tierexperimentellen Untersuchungen die Erkenntnis gewonnen, daß durch Lärm und Hunger ausgelöster Streß die Gaumenspaltenhäufigkeit erheblich heraufsetzt.

Eine Streßentstehung ist bei einer mehrmaligen täglichen Injektion unumstritten. Dies bedingt nicht nur eine erhöhte Adrenalinausschüttung und damit verbundene Grundumsatzsteigerung, sondern auch eine übersteigerte Cortisonaus-

schüttung aus der Nebennierenrinde.

Daß unphysiologisch hohe Cortisonkonzentrationen Gaumenspalten bei der Maus erzeugen, macht man sich - wie im vorliegenden Experiment - bei Tierversuchen zunutze. So kann man ableiten, daß die durch Streß verursachte Cortisonausschüttung einen additiven teratogenen Faktor zur bewußten Cortisonapplikation darstellen könnte.

Ein Vergleich der Fetalgewichte aller Gruppen miteinander ergibt einen signifikanten Unterschied lediglich zwischen den ausschließlich mit Dexamethason (Gruppe 4) und den zusätzlich mit der Kombination Thiamin plus deproteinisiertes Hämoderivat (Gruppe 2) behandelten Tieren.

Das Durchschnittsgewicht der Gruppe 2 war siginifikant niedriger als das der Vergleichstiere der Gruppe 4.

Der Gewichtsvergleich der Feten zwischen der Vergleichsgruppe (Gruppe 4) und der Thiamingruppe überschreitet die 5 %-Toleranz nicht, wohl aber die Gruppe Thiamin plus Hämoderivat (Gruppe 2). Die "Doppelschutzgabe" führt also zu einer signifikanten Gewichtsreduktion der Feten.

Es könnte die zusätzliche Applikation per se im Sinne einer Gewichtsreduktion wirken. Die Tiere der Gruppe 2 wurden jeweils zweimal täglich injiziert. Die Manipulation, das wiederholte "In-der-Hand-halten" der Maus und der Schmerz des

Nadeleinstiches haben die Tiere sichtlich in eine Streßsituation gebracht.

Nervosität überträgt sich von der schwangeren Mutter auf den heranwachsenden Embryo, beim Menschen bekannt durch das "Treten und Boxen" des Kindes im Mutterleib. Der Grundumsatz steigt in Streßsituationen an und könnte somit möglicherweise Gewichtsreduktionen bewirken.

Jede Substanz hat eine bestimmte Eigenwirkung. Hämoderivat gilt als eine zellaktive Substanz, die den Energiestoffwechsel und die Sauerstoffutilisation der Gewebe verbessern soll. Führt sie jedoch durch ihre Eigenwirkung zu einer Gewichtsreduktion des Feten, würde das bedeuten, daß sie toxisch ist.

Ob nun eine Toxizität des Hämoderivats vorliegt oder der Applikationsmechanismus per se einen Einfluß auf die Gewichtsretardierung hat, wäre durch eine jeweils zweifache tägliche NaCl-Applikation bei Mäusen mit Dexamethason induzierten Gaumenspalten zu klären.

Wenn durch die zweifache NaCl-Injektion ebenso eine Gewichtsreduktion der Feten eintreten würde, so läge die Vermutung nahe, daß durch die Manipulation Streß ausgelöst worden wäre, was bestimmte Verschiebungen im Hormonhaushalt zur Folge hätte. Eine Toxizität von NaCl kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Eine weitere Möglichkeit bestünde in einer gegenseitigen Beeinflussung der Substanzen Thiamin und Hämoderivat. Der eine Stoff kann den anderen verdünnen, das heißt die Konzentration erniedrigen. Man müßte weitere Tierversuche mit verschiedenen Konzentrationen der Schutzstoffe anstellen, um darüber Auskunft zu erhalten.

Es gibt in der Biochemie den Begriff der kompetitiven Hemmung. Darunter versteht man das Konkurrieren zweier Substanzen um einen Rezeptor. Bezogen auf vorliegende Versuchsergebnisse könnte es möglicherweise der Fall sein, daß Hämoderivat Rezeptoren besetzt, an denen Thiamin wirksam ist.

Auch eine nichtkompetitive Hemmung kann nicht ausgeschlossen werden. Es würde sich der Antagonist (Hämoderivat) mit den Rezeptoren so verbinden, daß zwar der Platz für den Wirkstoff (Thiamin) frei bliebe, aber kein Effekt ausgelöst werden könnte. Die Substanzen haben bei der kompetitiven Hemmung meist chemische Ähnlichkeit, bei der nichtkompetitiven ist dies nicht erforderlich.

Wenn eine nur geringe Affinität des Rezeptors für Thiamin vorliegen würde, so könnte sich ein Verdünnungseffekt durch die Hämoderivatapplikation ergeben, denn es könnten im Verdünnungsfalle nicht so massive Thiaminmolekülmengen die Rezeptoren erreichen, womit eine Verminderung der Thiaminwirkung verbunden wäre.

Eine weitere Möglichkeit, die Fetalgewichte zu beeinflussen, stellt die Injektionsmenge dar. Sicherlich ist es ein Unterschied, ob einmal 19,5 ml/kg Körpergewicht und dann noch einmal 10 ml/kg Körpergewicht intraperitoneal appliziert werden. Zur besseren Verdeutlichung der Mengenverhältnisse sei darauf hingewiesen, daß einer 70 kg schweren Schwangeren 1,3 l und nochmals 0,7 l Flüssigkeit in die Bauchhöhle injiziert werden müßten.

Werte vom Tierversuch dürfen nicht unmittelbar auf den Menschen übertragen werden. Doch könnte als Denkmodell ein durch die Flüssigkeitsmenge erhöhter intraperitonealer Druck eine Schädigung der Feten hervorrufen.

Die Fetalgewichte der Dexamethason- und der Thiamingruppen sind etwa gleich groß. Das bedeutet, daß durch eine Applikation von Thiamin keine Steigerung der Fetalgewichte erreicht wird. Es kann somit von dieser Seite her keine anabole Wirkung vermutet werden.

Durch den Zusatz von NaCl konnte keine Änderung des Fetalgewichtes erreicht werden. Dies bedeutet, daß kein Verdünnungseffekt des Dexamethasons eingetreten ist. Es bleibt in weiteren Experimenten zu überprüfen, inwieweit eine Änderung der NaCl-Menge die Wirkung des Dexamethasons beeinträchtigt.

Bei den Placentengewichten konnte durch Thiaminapplikation eine Gewichtssteigerung gegenüber der nur mit Dexamethason

behandelten Gruppe erreicht werden. Eine Zugabe von Hämoderivat zu Thiamin führt zu einer Reduktion der Plazentagewichte.

Es kann sich ebenso - wie bei den Fetalgewichten beschrieben - um kompetitive Hemmung, Verdünnungseffekte, Toxizität, Applikation per se oder Druckverhältnisse handeln.

Eine Veränderung durch Zugabe von NaCl konnte auch bei den Plazentengewichten nicht festgestellt werden.

Vergleichbare Gewichte konnten in der bestehenden Literatur nicht gefunden werden. Dies sollte eine Anregung für weitere Tierexperimente sein, um das Augenmerk etwas mehr als in der Vergangenheit auf die Rolle der Plazenta, die als Filtersystem und Bindeglied zwischen Mutter und sich entwickelndem Embryo eine wichtige Funktion hat, zu lenken.

Zum Schluß der Diskussion sei darauf hingewiesen, daß im Tierexperiment erzielte Ergebnisse auf keinen Fall direkt auf den Menschen übertragen werden dürfen und können (ROSENBAUER, 76-1966).

Verschiedene Sensibilitäten traten gegenüber Teratogenen und auch Schutzstoffen bereits bei verschiedenen Stämmen einer bestimmten Spezies (z.B. Maus) auf. So ist eine direkte Übertragung auf eine andere Spezies (z.B. von der Maus auf den Menschen) nicht uneingeschränkt möglich.

Es stellt sich die Frage, ob ein relativ einfaches Tiermodell, bei dem durch eine einzige Substanz eine bestimmte Spaltform reduziert wird, überhaupt je auf humane Verhältnisse übertragbar sein kann, bei denen es sich um komplizierte multifaktorielle genetische Systeme handelt (WESTERMANN 95-1980).

Diese kritische Betrachtung der tierexperimentellen Untersuchungen im Hinblick auf Spaltpräventionen soll aber nicht zur Resignation verleiten, sondern vielmehr darauf aufmerksam machen, daß Ergebnisse vom Tierversuch nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen, sondern lediglich als Hinweise betrachtet werden sollen.

5. Zusammenfassung

Zur Erzeugung von Gaumenspalten wurde am Tag 13 der Schwangerschaft NMRI-Mäusen 10 mg/kg Körpergewicht Dexamethason injiziert. Die vorliegende Untersuchung dient der Feststellung, ob teratogene und andere embryotoxische Wirkungen durch eine zusätzliche Gabe hypothetischer Prophylaktika verändert werden können.

Die untersuchten Substanzen waren NaCl, deproteinisiertes Hämoderivat, Thiamin und die Kombination von Thiamin plus

Hämoderivat.

Die Schutzstoffe wurden am Tag 11 bis Tag 18 der Schwangerschaft appliziert. Am Sectio-Tag 18 wurden die Muttertiere getötet, die Feten und die zugehörigen Placenten gewogen und die Zahl der Resorptionen bestimmt.

Anschließend erfolgte eine Aufhellungsfärbung der gehäuteten Tiere. Eine Beurteilung der Stellung der Gaumenfortsätze konnte nach Abpräparieren des Unterkiefers unter der Lupe vorgenommen werden.

In dieser Arbeit wurde versucht, die Fragen nach Veränderungen der Fetal- und Placentengewichte, die Zahl der normal entwickelten und mit Gaumenspalten behafteten Feten pro Muttertier, die Verteilung der Feten in den beiden Uterushörnern und die Zahl der abgestorbenen Embryonen bzw. Feten im Vergleich aller Gruppen miteinander zu klären.

Während signifikante Unterschiede bei den mit Thiamin behandelten Tieren festgestellt werden konnten, ergab die Injektion der Kombination Hämoderivat plus Thiamin sogar höhere Gaumenspaltenzahlen pro Muttertier im Vergleich zum errechneten Durchschnittswert aller Gruppen. Keine Signifikanz konnte bei den mit NaCl behandelten Tieren festgestellt werden.

Die Untersuchungsergebnisse weisen auf eine mögliche positive Wirkung des Thiamin in Bezug auf die Verringerung der Gaumenspaltenhäufigkeit hin. Da eine direkte Übertragung vom Versuchstier auf den Menschen nicht zulässig und außerdem der genaue Wirkungsmechanismus noch unbekannt ist, sollte diese Beobachtung bezüglich ihrer möglichen humanen Relevanz nicht überbewertet werden.

Literaturverzeichnis

1. Abromowich, A. — Changes in Facial Structures of Rat Caused by Supplements of Vitamin A and Lathyrus Odoratus
J.dent.Res. 52, 300, (1973)

2. Aichinger, R. u. Schlüter, G. — Ultrastrukturelle Untersuchungen am Gaumenepithel von mäusefeten
Dtsch. Zahn-Mund-Kiefer-u. Gesichtschir. 1, 202 - 204, (1977)

3. Angelis, V. de u. Nalbadian, J. — Ultrastructure of Mouse and Rat Palatal Processes Prior to and during Secondary Palate Formation
Arch.oral Biol. 13, 601 - 608, (1968)

4. Angelis, V. de — The Distribution of Glycogen in Mouse and Rat Palatel Processes during Secondary Palate Formation
Arch.oral Biol. 14, 385 - 395, (1969)

5. Asisi, A. — Morphometrische Analyse des Skeletts von Rattenfoeten sowie elektronenmikroskopische Befunde nach Einwirkung der potentiellen Teratogene Azathioprin und Cyclophosphamid
Med.Diss., Berlin (1976)

6. Baxter, H. and Fraser, G.
Production of Congenital Defects in Offspring of Female Mice Treated with Cortisone
Mc Gill Med.Jour. 19, 245 - 249, (1950)

7. Becker, K. und Hoyer, S.
Hirnstoffwechseluntersuchungen unter der Behandlung mit Pyrithioxin
Dtsch. Z. Nervenheilkunde 188, 200, (1966)

8. Blunk, M.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Epithel der Gaumenfortsätze von Rattenembryonen (Tag 14 - 18)
Med.Diss., Berlin (1970)

9. Buddecke, E.
Grundriß der Biochemie
De Gruyter Verlag Berlin (1977)

10. Burian, F.
Chirurgie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
VEB Volk und Gesundheit Berlin (1963)

11. Cace, M.H. and Littwack, G.
The Glucocorticoid Receptor
Littwack (ed): Biochemical Action of Hormones, Volume III
N. York Academic Press, 317 - 390, (1975)

12. Carsten, P.M.
Die Bedeutung der Mucopolysaccharide für die Bildung des sekundären Gaumens
Med.Diss., (1959)

13. Chamberlain, J.G.
Development of Cleft Palate Induced by 6-AN Late in Rat Gestation
Anat. Record, 156, 31 - 40, (1966)

14. Chang, M.C. and Hunt, D.M.
Effects of Radiocobalt Irridation of Pregnant Rabbits on the Development of Fetuses
Anat. Record, 145, 455 - 466, (1968)

15. Chaundry, A.P. and Shah, R.M.
Experimental Induction of Cleft Palate in Hamsters with Hydrocortisone
J. dent. Res. 51, 1516, (1972)

16. Chaundry, A.P. and Shah, R.M.
Palatogenesis in Hamster
II. Ultrastructural Oberservations on the Closure of Palate
J. Morphol. 139, 329 - 350 (1973)

17. Courtney, K.D.
Teratogenetic Evaluation of 2, 4, 5 - T
Science 168, 864 - 866, (1970)

18. Dochow, G.
Embryotoxische Wirkung an Mäusen nach Gabe von Dexamethason kombiniert mit Äthanol und Halothan
Med.Diss., Berlin (1979)

19. Dostal, M.
Blahova, S.
Soukupova, H.
Critical Period of Cleft Palate Induced by Small Doses of Cortisone
Folia Morph. 2, 141 - 145, (1977)

20. Farbman, A. — The Epithelium - Connective Tissua Interface During Closure of the Secondary Palate in Rodent Embryos
J. dent. Res. 48, 617, (1969)

21. Fogh-Anderson, P. — Treatment of Patients with Cleft Lip, Alveolus a. Palate
Int. Symposium in Hamburg 1964
Thieme, Stuttgart, (1965)

22. Fraser, F.C. — Pregnancy and Adrenocortical Hormones
Br. Med. J. 2, 479, (1962)

23. Fraser, F.C. — Animal Models for Craniofacial Disorders Etiology of Cleft Lip a. Cleft Palate
Alan R. Liss. Inc., Fifth Avenue, NY 10011, 1 - 23, (1980)

24. Gabka, J. — Hasenscharten und Wolfsrachen
De Gruyter, Berlin, 40 (1962)

25. Gabka, J. — Ist eine Prävention gegen das Auftreten von Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten möglich?
ZM 16, 762 - 766, (1975)

26. Gabka, J. — Ist eine Prävention gegen Lippen-,Kiefer-,Gaumenspalten möglich?
Münch.Med.Wschr. 118, 949, (1976)

27. Gabka, J.
Zur Teratologie von Hydroxamsäuren
Med. Klin. 72, 31 - 32, (1977)

28. Gebhardt, D.O.E.
Is there an Optimal Stage for the Induction of Cleft Palate in the Mouse?
Cleft Palate J. 6, 373 - 380, (1969)

29. Glees, P.
Centrophenoxin-induzierter Abbau und Abtransport von Lipofuszin
Arzneimittelforsch. 25, 1543, (1975)

30. Goldmann, A.S. and Katsumata, M
Quantitative Variation in Hormonal Receptors and Clefting in the Mouse
Etiology of Cleft Lip und Cleft Palate
Alan R. Liss. Inc., 150 Fifth Avenue, NY 10011, 91 - 120, (1980).

31. Greene, R.M. and
Development Aspects of Secondary Palate Formation
J. Embryol. and Exper. Morphol. 36, 225 - 245, (1976)

32. Greene, R.M. and Pratt, R.M.
Inhibition by Diazo-oxo-Norleucine (DON) of Rat Palatal Glycoprotein
Synthesis and Epithelial Cell Adhesion in Vitro
Exp. Cell. Res. 105, 27 - 37, (1977)

33. Grote, W.
Experimentelle Auslösung und Verhütung von Mißbildungen bei Kaninchen
Med.Diss., Düsseldorf (1971)

34. Hackman, R.M.
Bennet, C.R.
Studies of the Production of Cleft Palate and Cleft Lip in the Embryos of Pregnant Mice, Treated with Corticosterone: A Pilot Study
Cleft Palate J. 9, 115 - 118, (1972)

35. Hanhardt, E.
Angeborene Mißbildungen - Entstehung und Folgen
Münch.Med.Wschr. 38, 1929 - 1935, (1967)

36. Hermann, H.-D. u.
Dittmann, J.
Steigerung des Glucosestoffwechsels von Kaninchenhirnschnitten durch Centrophenoxin
Arzneimittelforsch. 21, 984, (1971)

37. Hinden, E.
External Injury Causing Foetal Derformity
Arch. Dis. Child 48, 80, (1965)

38. Hoppe, W.
Zur Morphogenese der operierten Lippenspalten
Diskussionsbeitrag Internat. Symposium "Early Treatment of Cleft Lip and Palate", Zürich 1964
Huber Bern/Sttg. (1964)

39. Jakobs, R.M.
Preliminary Survey of the Effects of Cortisone upon Palate Formation, Litter Size, Fetal Weight in Mice
J. dent. Res. 43, 715, (1964)

40. Jaworska, M.
Cleft Palate Produced Experimentaly in C 57/B 2 Stain of Mice in 2 Groups
Acta chir. plast. 7, 70, (1965)

41. Jirsakova, A.
Genetical Aspects in Experimentally Induction of the Cleft Palate by Cortisone in Inbred Strains of Mice
A Study of the Segregation of the Cleft Palate and Some of the Genetically Conditioned Markers
Acta chir. plast. 12, 10 - 21, (1970)

42. Jörgensen, G.
Genetische Analyse von Krankheiten mit multifaktorieller Basis
Der Landarzt 43, 852 - 860, (1967)

43. Kalter, H. and Warkany, J.
Experimental Production of Congenital Malformation in Strains of Inbred Mice by Maternal Treatment with Hypervitaminosis
Americ. J. Path., 1 - 22 (1963)

44. Keown, T. Mc
Human Malformations, Introduction
Br. Med. J. 32, 1, (1976)

45. Kobayashi, I.
Yamada, T
Shichijo, K.
Effect of Centrophenoxinehydrochlorid on the Rat
Metabolism 18, 800, (1969)

46. Kraus, B.S.
Basic Research in Cleft Palate - an Appraisal and Some Suggestions
Cleft Palate J. 7, 1 - 26, (1970)

47. Kreybig, Th. von
Entstehung von Mißbildungen
Urban und Schwarzenberg Taschenbuch (1975)

48. Kreybig, Th. von
Zur Teratologie der Hydroxamsäuren
Med. Klin. 71, 844 - 854, (1976)

49. Kreybig, Th. von
Ostermann, R.
Pfeifer, G.
Verringerung und Veränderung der Teratogenität von Hydroxamsäuren durch Thiamin bei der Maus
Dtsch. Zahn-Mund-Kiefer- und Gesichtschir. 1, 47, (1977)

50. Kreybig, Th. von
Schmitz, R.
Zur Verhütung der Teratogenität von Hydroxyharnstoff durch Nachbehandlung mit Thiamin bei der Ratte
Dtsch. Zahn-Mund-Kiefer- und Gesichtschir. 2, 154 - 161, (1978)

51. Kunvari, B. — Embryopathische Ursachen von Gaumenspalten
Schweiz. Monatszeitschrift Zahnheilkunde 69, 391, (1959)

52. Langendorff, H. — 5-Hydroxytryptamine as a Radiation Protective Substance in Animals
Int. J. Radiat. Biol. 1, (1959)

53. Lenz, W. — Medizinische Genetik
DTV WR 4025, Thieme Verl.Sttg. (1970)

54. Loevy, H. — Cortisone-Induced Teratogenetic Effects in Mice
Proc. soc. exp. Biol. Med. 128, 841 - 844, (1968)

55. Majewski, F. — Zur Klinik und Pathogenese der Alkoholembryopathie
Münch.Med.Wschr. 118, 1635 - 1642, (1976)

56. Merker, H.J. und Günther, Th. — Die elektronenmikroskopische Darstellung von Glycosaminoglykanen im Gewebe mit Rutheniumrot
Histochem. 34, 293 - 301, (1973)

57. Metah, D. — Actihämyl-Prophylaxe an experimentell erzeugten Gaumenspalten von Swiss-Mäusen
Med.Diss., Hannover (1975)

58. Metah, D.
Mißbildungsprophylaxe durch Actihämyl
Dtsch. Zahnärztl. Z. 31, 661 - 664, (1976)

59. Metah, D.
Experimentally Induced Cleft Palates a. Prophylactic Studies in Swiss Mice
J. oral Pathol. 5, 209, (1976)

60. Nall, Earl G. Mc
Theoretical Biochemical Constructs Related to Normal and Abnormal Palatal Embryogenesis
Cleft Palate J. 4, 187, (1967)

61. Nanda, R.
Romeo, D.
The Effects of Dexamethasone and Hypervitaminosis A on the Cell Proliferation of Rats Palatal Processes
Cleft Palate J. 15, 176, (1978)

62. Nasjleti, C.E.
Cytogenetic Studies of Normal and Cleft Palate Epitheliums in Mice
J. dent. Res. 48, 590 - 594, (1969)

63. Neubert, D. et al.
A Survey of the Embryotoxic Effects of TCDD in Mammalian Species
Enviromental Health Perspectives (1973)

64. Neumann, H.J.
Zum gegenwärtigen Stand der Prophylaxe von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
Dtsch. Zahn-Mund-Kieferheilkunde 70, 16 - 23, (1982)

65. Neumann, H.J.
Machinek, H.P.
Frömmel, H.
Tierexperimentelle Studie zur Mißbildungsprophylaxe mit Centrophenoxin
Dtsch. Zahn-Mund-Kiefer- und Gesichtschir. 6, 25 - 33, (1982)

66. Noguchi, Y.
Nahayama, Y.
Teratogenetic Action of Hypoxia III Malformations in The Mouse Fetus Caused by Hypoxia at Normal Atmospheric Pressure
Proc. congen. Anomal. Res. Ass. Jap. 5, 26 - 27, (1965)

67. Peer, L.A.
Induction of Cleft Palate in Mice by Cortisone and its Reduction by Vitamins
J. Int. Coll. Surg. 30, 249 - 254, (1958)

68. Peer, L.A.
Experimental Production of Congenital Deformities and Their Possible Prevention in Man
J. Int. Coll. Surg. 39, 23 - 35, (1963)

69. Peer, L.A.
Gordon, H.W.
Effects of Vitamins on Human Teratology
Plast. Surg. Baltimore 34, 358, (1964)

70. Pennrose, L.S.
The Genetical Background of Common Diseases
Acta genet. (Basel) 4, 257 - 265, (1953)

71. Peters, S. und Strassburg, M.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Erzeugung von Gaumenspalten
Dtsch. Zahnärztl. Z. 23, 278 - 283, (1968)

72. Peters, S. Strassburg, M.
Erzeugung von Gaumenspalten durch Lärm und Hunger
Dtsch. Zahnärztl. Z. 23, 843 - 847, (1968)

73. Pfeifer, G.
Über die Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei Mensch und Tier
Experimentia (Basel) 29, 225, (1973)

74. Reznik, G. Hecht, J.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe von Gaumenspalten und anderer Mißbildungen im Kopfbereich
Dtsch. Zahnärztl. Z. 32, 189 - 191, (1977)

75. Ritter, W. Degenhardt, K.H.
Clefts of The Lip, Jaws and Palate Induced in Mice by Means of X-Rays
Int. dent. J. 13, 489 - 494, (1963)

76. Rosenbauer, K.P.
Zur Frage der Übertragbarkeit teratogenetischer Experimente auf den Menschen und zur Vorausschaubarkeit von Arzneimittelkatastrophen
Arzneimittelforsch. 16, 1563 - 1570, (1966)

77. Rothenwallner, A.
Die Auslösung von Gaumenspalten durch simultane Applikation zweier Teratogene bei Mäusen
Med.Diss., Berlin (1974)

78. Salland, Th.
Schlüter, G.
Bennemann, J.
Cortison als teratogenes Agens bei der Gaumenspaltenentwicklung,
Elektronenmikroskopische Untersuchung
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
III. Int. Symposium
G. Pfeifer, 263 - 267, (1982)

79. Shah, R.M. and
Chaudry, A.P.
Light Microscopic and Histochemical Observation on The Development of The Palate in The Golden Syrian Hamster
J. Anat. 117, 1 - 15, (1974)

80. Shaw, R.M. and
Kilistoff, A.
Cleft Palate Induction in Hamster Fetuses by Glucocorticoid Hormones and Their Synthetic Analogues
J. Embryol. Exp. Morph. 36, 101 - 108, (1976)

81. Smiley, G.R.
Fine Structure of Mouse Embryonic Palatal Epithelium Prior to and After Midline Fusion
Archs. oral. Biol. 15, 287 - 296, (1970)

82. Souchon, R.
Morphologische Untersuchungen an den Gaumenfalten während der Palatogenese bei Mäuseembryos
Med.Diss., Berlin (1976)

83. Spain, K.M.
Kisielski, W.J.
Wood, N.K.
Cleft Palate Induction: Quantitative Studies of 3H Corticoids in A/Jax Mouse Tissues After Maternal Injektion of 3H Cortisol
J. dent. Res. 54, 1069 - 1077, (1975)

84. Szabo, K.T.
Teratogeneticity of Lithium in Mice
Lancet 2, 849, (1969)

85. Schubert, J.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Prophylaxe kongenitaler Spaltbildungen
I. Mitteilung: Untersuchungen bei radiogen induzierten Gaumenspalten bei Mäusen
Dtsch. Zahn-Mund-Kieferheilkunde 59, 217 - 226, (1972)

86. Schubert, J.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Prophylaxe kongenitaler Spaltbildungen
II. Mitteilung: Untersuchungen an durch Cyclophosphamid erzeugten Gaumenspalten bei Mäusen
Dtsch. Zahn-Mund-Kieferheilkunde 65, 638 - 641, (1977)

87. Schubert, J.
Serotonin als Strahlenschutzstoff bei experimentell erzeugten Gaumenspalten durch Röntgenbestrahlung
Radiobiol. Radiother. 14, 577 - 586, (1973)

88. Schubert, J.
Prevention of Experimentally Induced Cleft Palate in Mice
Cleft Palate J. 18, 83 - 88, (1982)

89. Schulze, Chr.
Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
Münch. Med. Wschr. 123, 1145, (1981)

90. Schulze, Chr.
Lehrbuch der Kieferorthopädie
Bd. III
Quintessenz Verlag, Berlin 1982

91. Strassburg, M.
Peters, S.
Die keimschädigende Wirkung eines Außenreizes im Kurzzeit- und Langzeitversuch
Zahnärztl. Welt 78, 121 - 124, (1969)

92. Walker, B.E.
Fraser, F.C.
The Embryologie of Cortisone-Induced Cleft Palate
J. Embryol. Exp. Morph. 5, 201 - 209, (1956)

93. Warkany, J.
Congenital Malformations
Notes And Comments
Year Book Medical Publishers, Chikago, 1971

94. Westermann, U.
Über den Einfluß der Unterkieferentwicklung auf die Entstehung von Gaumenspalten im Tierexperiment
Dtsch. Zahnärztl. Z., 375 - 376, (1982)

95. Westermann, U. — Vortrag auf dem 6. Jahreskongreß der Internationalen Gesellschaft für Präventivmedizin
Berlin, 12.09.1980

96. Westermann, U. — mündliche Mitteilung

97. Zens, P. — Untersuchungen über teratogene Wirkungen mehrerer simultan applizierter Pharmaka bei Mäusen
Med.Diss., Bonn (1975)

98. Pfeifer, G. — Lippen-,Kiefer-Gaumenspalten
3. Internationales Symposium
Hamburg 1979
Spaltprävention im Tierexperiment und in der Klinik
(Th. v. Kreybig)

LEBENSLAUF

Am 17.04.1956 wurde ich, Rolf Andreas Ludwig W e i d n e r , als Sohn des Zahnarztes Ludwig Weidner und seiner Ehefrau Anni Weidner, geb. Heyder, zu Bad Windsheim geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Volksschule in Burgbernheim, ab 1966 das Steller-Gymnasium in Bad Windsheim. Dort legte ich im Mai 1975 das Abitur mit Erfolg ab.

In den darauffolgenden 15 Monaten leistete ich bei der Bundeswehr meine Wehrpflicht ab. Anschließend arbeitete ich als Hilfskraft in der kieferorthopädischen Abteilung der Universitäts-Zahnklinik in Erlangen und begann 1977 eine Zahntechnikerlehre in Bad Windsheim.

Zum Sommersemester 1977 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin für Zahn-Mund-Kieferheilkunde.

Am 03. April 1978 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 23. Oktober 1979 die zahnärztliche Vorprüfung und am 03. September 1982 das zahnärztliche Staatsexamen mit dem Gesamturteil "gut".

Seit Herbst 1980 bin ich Doktorand an der Abteilung für Kieferchirurgie und Plastische Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.

Im Januar 1983 nahm ich meine berufliche Tätigkeit als Zahnarzt in der väterlichen Praxis in Burgbernheim auf.

Seit 01. April 1985 bin ich in Praxisgemeinschaft mit meinem Vater als Kassenzahnarzt tätig.

Herrn Prof. Dr. Dr. Stellmach danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. Hopfenmüller vom Institut für Statistik im Klinikum Steglitz, Leiter Prof. Fuchs, möchte ich für die Beratung und Hilfe bei der Auswertung der Versuchsergebnisse danken.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen